

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde,  
Kopf- und Hals- Chirurgie der Medizinischen Fakultät  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
Direktor: Prof. Dr. med. habil. S. Plontke

# **Qualitative und quantitative Beurteilung des Riech- und Schmeckvermögens nach Chemotherapie**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Martin Rosenheim  
geboren am 20.05.1987 in Weißenfels

Gutachter: 1. Prof. Dr. S. Plontke (Halle/Saale)  
2. PD Dr. S. Steinbach- Hundt (Marburg)  
3. PD Dr. T. Bitter (Jena)

15.12.2014

24.10.2016



## **Referat**

**Einleitung:** Chemotherapien die zur Behandlung von Krebserkrankungen angewandt werden, führen bei Patienten zu Nebenwirkungen wie z.B. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Reduzierung des Allgemeinzustandes und Einschränkungen der Lebensqualität. Ein Großteil berichtet auch über deutliche Veränderungen des Riech- und Schmeckvermögens.

**Vorhaben:** In dieser Studie wurden Leukämiepatienten nach Chemotherapie und gesunde Probanden auf ihr Riech- und Schmeckvermögen getestet und miteinander verglichen.

**Patienten und Methoden:** An der Untersuchung haben 30 Leukämiepatienten (Lebensalter: MW: 16,7 Jahre, min. 11 Jahre, max. 27 Jahre) nach Chemotherapie (Latenz: MW: 5,3 Jahre, min. 1 Jahr, max. 12 Jahre) und 30 gesunde Probanden (Lebensalter: MW: 19,2 Jahre, min. 11 Jahre, max. 25 Jahre) teilgenommen. Das Riechvermögen wurde mit Hilfe von „Riechstiften- Sniffin Stick`s“ (SDI-Test) getestet. Bei dem Schmeckvermögen wurden die regionalen Gesamterkennungsschwellen der vier Schmeckqualitäten (süß, sauer, salzig, bitter) mittels Schmecklösungen bestimmt.

**Ergebnisse:** Im alters- und geschlechtsspezifischen Vergleich (t-Test, Konfidenzintervalle 95%) unterschieden sich die Gesunden von den Leukämiepatienten weder im SDI- Test noch bei der Gesamterkennungsschwelle jeder einzelnen Schmeckqualität. Es wiesen nur ein Chemotherapiepatient eine Hyposmie und drei Chemotherapiepatienten eine Hypogeusie auf. Auch die qualitative Beurteilung des Riechens und Schmeckens beider Gruppen war nur tendenziell different.

**Schlussfolgerung:** Basierend auf der vorgelegten Untersuchung scheinen Chemotherapien bei Leukämiepatienten im Kindes- und Jugendalter keine Spätfolgen für das Riechvermögen zu verursachen. Auch das Schmeckvermögen zeigt keine chemotherapeutischen Narben.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Theorie .....	1
1.2	Das olfaktorische System .....	2
1.2.1	Qualitative und quantitative Riechstörungen .....	4
1.2.2	Ursachen der Riechstörungen .....	5
1.3	Das gustatorische System .....	6
1.3.1	Qualitative und quantitative Schmeckstörungen.....	7
1.3.2	Ursache der Schmeckstörungen.....	8
1.4	Leukämien.....	10
1.4.1	Akute lymphatische Leukämie-ALL.....	11
1.4.2	Akute myeloische Leukämie- AML.....	12
1.4.3	Therapie der akuten lymphatischen Leukämie.....	13
1.4.4	Therapie der akuten myeloischen Leukämie.....	15
1.4.5	Zytostatika und Medikamente der Chemotherapie.....	15
1.4.6	Nebenwirkungen.....	18
1.5	Bedeutung von Riech- und Schmeckstörungen .....	20
<b>2</b>	<b>Ziele .....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>22</b>
3.1	Studienteilnehmer.....	22
3.2	Untersuchungsablauf.....	23
3.2.1	Allgemeine Anamnese.....	23
3.3	Beurteilung des Riech- und Schmeckvermögens.....	23
3.3.1	Fragebogen .....	24
3.4	Durchführung des SDI- Riechtests mittels ‚Sniffin‘ Sticks‘ .....	24
3.4.1	Schwellentestung.....	25
3.4.2	Diskriminationsfähigkeit .....	26
3.4.3	Identifikationsleistung.....	26
3.4.4	Auswertung des Riechtests.....	27
3.5	Schmecktest.....	27
3.5.1	Schmeckqualitäten und Schmecklösungen.....	27

## Inhalt

---

3.5.2	Durchführung des Schmecktests .....	28
3.5.3	Auswertung des Schmecktests .....	30
3.5.4	Statistische Auswertung.....	31
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
4.1	Ergebnisse des SDI- Riechtests .....	32
4.2	Ergebnisse des Schmecktests .....	44
4.3	Ergebnisse des Fragebogens .....	51
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>53</b>
5.1	Studienteilnehmer .....	54
5.2	Diskussion der Ergebnisse des Riechtests .....	55
5.3	Diskussion der Ergebnisse des Schmecktests .....	58
5.4	Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens .....	60
5.5	Ausblick .....	62
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>Referenzen .....</b>	<b>65</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	65
7.2	Tabellenverzeichnis .....	66
7.3	Literaturverzeichnis.....	67
<b>8</b>	<b>Thesen .....</b>	<b>77</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AraC	Cytarabin
BFM	Berlin- Frankfurt- Münster (multizentrische Studiengruppe)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
HNO	Hals,- Nasen,- Ohren-Heilkunde
i.v.	intravenös
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
KMT	Knochenmarktransplantation
LP	Leukämiepatienten
LG	Leukämiegruppe
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NNH	Nasennebenhöhlen
NSH	Nasenschleimhaut
PG	Patientengruppe
p.o.	per os
QOD	Questionnaire for olfactory disorder
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SZT	Stammzelltransplantation

# 1 Einleitung

## 1.1 Theorie

Die uneingeschränkten Funktionen der chemischen Sinne, des Riechens und des Schmeckens, sind von maßgeblicher Bedeutung für das Wohlbefinden, die Gesundheit, aber auch für die Lebensqualität des Menschen [1-5]. Die Fähigkeit der Wahrnehmung von Düften prägt unser Leben genauso wie das Schmecken von Nahrungsmitteln. So lassen sich durch das Riechen beispielsweise Gefahren erkennen (Rauchentwicklung bei Feuer), Glücksgefühle freisetzen (durch bestimmte Aromen) oder die Wahl des Partners beeinflussen [6]. Ein gutes Beispiel für das olfaktorische Warnsignal ist das Riechen von verdorbenen Lebensmitteln. Diese lassen sich schon durch den typischen fauligen Geruch erkennen und warnen uns somit vor der Konsumierung und einer etwaigen Folgeerkrankung.

Auch die Parfümindustrie profitiert durch die Werbung für Deodorant und Eau de Toilette. Menschen assoziieren mit verschiedensten Duftstoffen ganz individuelle Vorstellungen und Gefühle [7]. Dabei stellt die Parfümerie und der Geruch sogar ein gewisses Statussymbol in der Kulturgeschichte schon seit dem 17. Jahrhundert dar [8]. Es entwickeln sich bei jedem Individuum eigene Lieblingsgerüche, und jene, denen man mit Ekel oder Abneigung gegenüber steht. Das beeinflusst wieder die Reaktionen und das Verhalten der Menschen [9].

Über den Schmecksinn und den Geschmack von Lebensmitteln bestimmen wir unsere Ernährungsgewohnheiten. Diese Gewohnheiten sind von Mensch zu Mensch unterschiedlich und haben somit direkten Einfluss auf unseren ganz persönlichen Alltag [10]. Jeden Tag kann man im TV Kochsendungen verfolgen, die uns die Vielfältigkeit der Speisekompositionen zeigen und uns suggerieren wie glücklich ein wohlschmeckendes Gericht macht. Unweigerlich rücken somit das Essen und der empfundene Geschmack in eine zentrale Rolle und manifestieren sich in Erwartungen und Gefühlen in unserem Gehirn. So kann man beide Sinne nicht isoliert voneinander betrachten und muss erwähnen, dass andere Sinne ebenso an der Wahrnehmung beteiligt sind. Scharfe Nahrungsmittel schmecken wir über Schmerzrezeptoren und visuell beurteilen wir, dass ein appetitlich angerichtetes Essen besser schmeckt als wenn es nur lieblos auf dem Teller liegt. Der Geschmack eines guten Weines entfaltet sich erst richtig über die Aromen die gerochen werden und nicht allein über die Qualitäten die geschmeckt

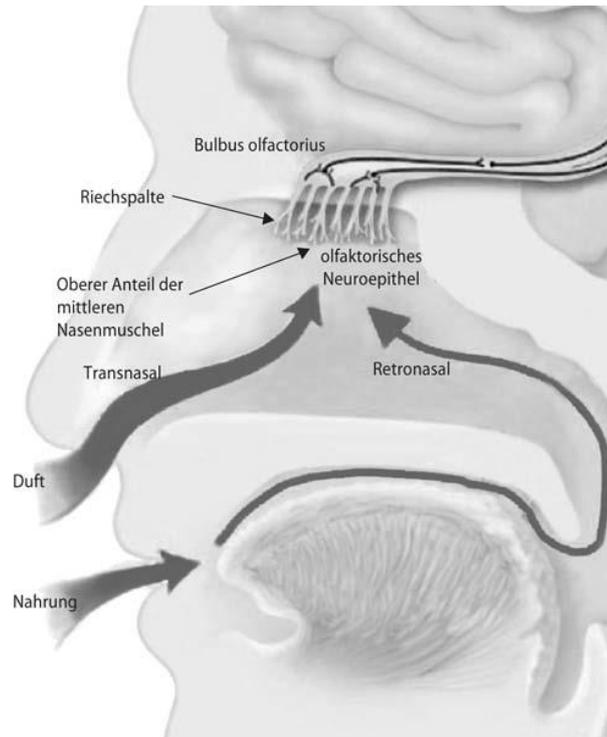
werden. Es beeinflussen zum Beispiel auch die Temperatur und die Konsistenz der Nahrung oder eines Getränks den harmonischen Gesamteindruck [11].

All dies zeigt wie wichtig ein funktionierendes Riech- und Schmecksystem im Leben des Menschen ist [12]. Leider gibt es keine ausreichend gesicherten Daten wie viele Menschen tatsächlich an Riech- und Schmeckstörungen leiden [13]. Aber man kann sich vorstellen, dass solche Störungen deutliche Einschränkungen der Lebensqualität mit sich führen können.

Deutliche Einschränkungen der Lebensqualität haben auch Patienten mit einer Malignomerkkrankung. Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie lasten mitunter sehr schwer auf den Patienten. Zu den häufigsten Beschwerden zählen unter anderem Übelkeit und Erbrechen. Weiterhin treten oft Müdigkeit, Schwäche und eine Mukositis auf. Medikamentenabhängig sind Nierenintoxikation, Infektionen der oberen Atemwege, sowie Schäden an Leber, Herz, Haut und dem Nervensystem [14]. Auch das System der chemischen Sinne, dem Riechen und dem Schmecken kann von einer Chemotherapie geschädigt werden [15-17].

### **1.2 Das olfaktorische System**

Das Riechvermögen ist ein Sinnessystem, das eine zentrale Bedeutung im Organismus des Menschen hat. Dieser Sinn ermöglicht die Wahrnehmung von verschiedensten Gerüchen, die entstehen wenn flüchtige Substanzen das Riechepithel der Nase stimulieren [18] (Abb.1). Die Fähigkeit Gerüche wahrzunehmen und zu interpretieren hat direkten Einfluss auf Emotionen, Eindrücke, Gefahrenwahrnehmung, Verhalten, Reaktionen, Ernährung und somit auch auf die Lebensqualität der Menschen [1, 19, 20].



**Abb. 1: Transnasaler und retronasaler Weg der Duftstoffe [21]**

Das olfaktorische Neuroepithel (primäre Sinneszellen) stellt das erste Neuron der Riechbahn (über N. olfactorius) dar. Mit den Fortsätzen (Fila olfactoria) projizieren sie durch die Lamina cribrosa (Riechspalte) zum Bulbus olfactorius. Die in den Glomeruli separat verschalteten Impulse der Geruchsqualitäten werden über den Tractus olfactorius in verschiedene Gehirnareale geleitet, wo in speziellen Zentren die Verarbeitung, Analyse und Interpretation der Gerüche stattfinden [22]. Man kann die Nasenschleimhaut in 2 funktionell voneinander zu unterscheidende Regionen einteilen. Die Riechschleimhaut der regio olfactoria befindet sich hauptsächlich beidseits im Dach der Nasenhöhle und nimmt eine Fläche von insgesamt circa 6 cm<sup>2</sup> ein. Über der lamina propria befindet sich ein mehrreihiges Epithel aus 4 Zelltypen: Sinneszellen, Stützzellen, Basalzellen und Mikrovillizellen. Die glandulae olfactoriae (Bowmann Drüsen) sezernieren eine oberflächliche dünne Schleimschicht, den Riechschleim [23]. Die Riechsinneszellen regenerieren sich immer wieder neu. Ihre mittlere Lebensdauer beträgt etwa 2 Monate [24]. Die Nasenschleimhaut der regio respiratoria hat maßgebliche Bedeutung für folgende Funktionen: Klimatisierung, Befeuchtung, Erwärmung, Filtration und Reinigung, Regulation des Atemwegwiderstandes, Reflexe und Schleimhautabwehr [25].

### 1.2.1 Qualitative und quantitative Riechstörungen

Riechstörungen kann man in qualitative und quantitative Störungen einteilen [26]. Während die quantitative Form eine verstärkte oder verminderte Empfindlichkeit des Geruchsinnes beschreibt, stellt die qualitative Form eine veränderte oder eine falsche Wahrnehmung eines Duftes dar. In Tabelle 1 sind die Riechstörungen und deren Definition beschrieben.

**Tab. 1: Einteilung von Riechstörungen modifiziert nach Hummel [26]**

<i>Riechstörung</i>	<i>Definition</i>	
<i>qualitativ</i>	Parosmie	veränderte Wahrnehmung von Geruchsreizen
	Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen, ohne das eine Duftquelle in der Nähe ist
	Pseudosmie	auch als Geruchsillusion bezeichnet - Umdeutung eines olfaktorischen Reizes ausgelöst durch den Einfluss von z.B. starken Emotionen (Krankheitswert nur im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen)
<i>quantitativ</i>	Anosmie	totaler Verlust oder massive Einschränkung der Empfindlichkeit gegenüber eines bestimmten Geruchs deutliche Einschränkung der Riechleistung, eine geringe Restwahrnehmung kann noch vorhanden sein kompletter Verlust des Riechvermögens
	- partiell	
	- funktionell	
	- komplett	
	Hyposmie	verminderte Empfindlichkeit gegenüber olfaktorischen Reizen
Hyperosmie	Überempfindlichkeit gegenüber olfaktorischen Reizen	
Normosmie	normale Empfindlichkeit	

Der überwiegende Teil der Riechstörungen ist mit 72% sinusal bedingt. 28 % der Riechstörungen stellen die nicht-sinusal bedingten Störungen dar [27].

### 1.2.2 Ursachen der Riechstörungen

Die Ursachen der Riechstörungen haben viele Gründe [28,29] und können grundsätzlich sinuinaler oder nicht- sinuinaler Natur sein [30,31]. Sinuinaler Riechstörungen sind vor allem bedingt durch eine Behinderung der Nasenbelüftung. Die Luftwege zur Riechschleimhaut sind stark verengt oder ganz und gar verschlossen. Dadurch können die Duftstoffe keine Stimuli auf die Rezeptoren auswirken und somit keine Wahrnehmungsreize auslösen.

Bei Beseitigung der die Störung auslösenden Pathomechanismen klingen die Probleme meist wieder ab. Nicht-sinuinaler Ursachen sind zum Beispiel Traumata [32], neurodegenerative Erkrankungen [33] sowie Nebenwirkungen von Medikamenten [34] und betreffen meist eine Schädigung der Riechbahn. Weitere wichtige Ursachen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tab. 2: Klassifikation der Riechstörungen modifiziert nach [26]**

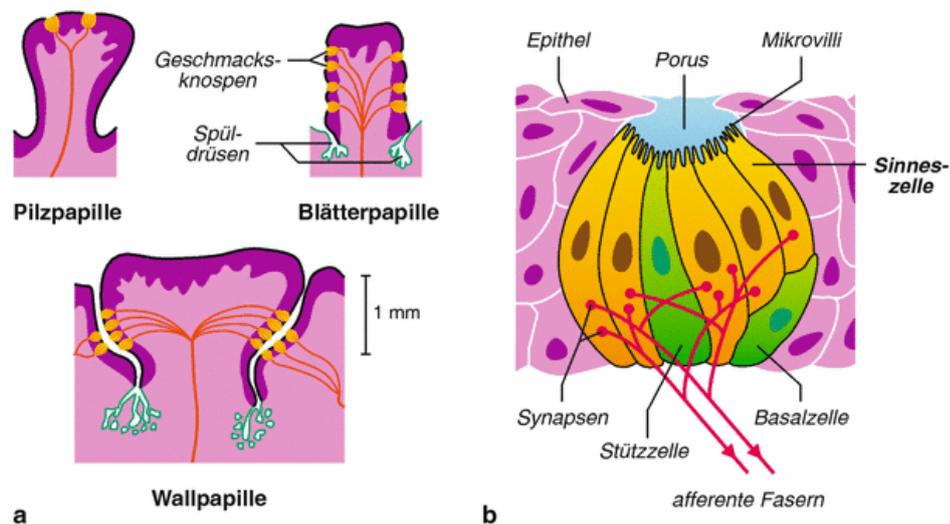
<i>Sinuinaler Riechstörungen</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Entzündungen nach z.B. Infektionen</li><li>- anatomische Ursachen: Polyposis nasi, Septumdeviation</li><li>- Schwellungen der NSH, der Conchae nasales oder der NSH der NNH</li><li>- Reizungen, Allergien</li><li>- Nebenwirkungen von Medikamenten</li></ul>
<i>Nicht- sinuinaler Riechstörungen</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Traumata z.B. SHT (häufigste Ursache für eine Anosmie)</li><li>- virale Infektionen</li><li>- Gift - und Schadstoffe</li><li>- Multimorbidität ( M. Parkinson, M. Alzheimer, MS)</li><li>- Erbanlagen</li><li>- Alter</li><li>- Nebenwirkungen von Medikamenten z.B. Chemotherapeutika</li></ul>

Besonders hervorheben kann man an dieser Stelle verschiedene Medikamentengruppen nach deren Einnahme über Veränderungen im Riech- und Schmecksystem als deutliche Nebenwirkung berichtet wurde [35]. Solche sind z.B. Antibiotika, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Antihistaminika, Antihypertensiva, Antiparkinsonmittel, Antipsychotika, Lipidsenker, Muskelrelaxantien, Schilddrüsenmedikationen und antineoplastische Medikationen (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Vincristin) [36,37] wie sie in verschiedenen Therapieformen

Anwendung finden. Doxorubicin, Methotrexat und Vincristin sind Chemotherapeutika, die unter anderem in den Leukämitherapien zur Behandlung eingesetzt werden [38].

### 1.3 Das gustatorische System

Der Geschmack gehört wie der Geruch zum System der chemischen Sinne und bezeichnet die Eindrücke und Wahrnehmungen, die beim Essen und Trinken entstehen. Die Geschmacksempfindung wird durch entsprechend adäquate Reize auf Sensoren, den sogenannten Geschmackssinneszellen, stimuliert. Diese befinden sich am Zungenrand, an der Zungenwurzel sowie im Bereich des Pharynx und Larynx. Dabei werden nach heutigem Wissen 5 Qualitäten unterschieden: süß, sauer, salzig, bitter und umami (Glutamat). Die Geschmacksknospen befinden sich in den Zungenpapillen. Man unterscheidet in papillae vallatae (Wallpapillen), welche sich v.a. am Zungengrund befinden, papillae foliatae (Blätterpapillen), die am hinteren Zungenrand zu finden sind und papillae fungiformes (Pilzpapillen) am Zungenrand und an der Zungenspitze [39]. Der mikroskopische Aufbau der Papillen ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abb. 2: Geschmacksknospen auf der Zunge [40]**

**a** Lage der Geschmacksknospen auf den 3 verschiedenen Typen von Geschmackspapillen.

**b** Bau und Innervation einer Geschmacksknospe. Sinneszellen, Stützzellen und Basalzellen sind knospenartig angeordnet und gegenüber der Epitheloberfläche etwas versenkt, somit entsteht ein flüssigkeitsgefüllter Raum, in den die Mikrovilli der Sinneszelle ragen. Die Geschmackssinneszellen werden durch afferente Nervenfasern innerviert. Die Verbindung hat alle Eigenschaften einer chemischen Synapse. Einzelne afferente Fasern können mehrere Sinneszellen versorgen.

## Einleitung

---

Neben den Geschmackssensoren sind weiterhin das Riechsystem und der Nervus trigeminus mit seinen Fasern von Nozizeption und Thermosensoren am Schmeckvorgang beteiligt [41]. Die Signaltransduktion der Geschmacksempfindung erfolgt über den Nervus facialis (Nervus intermedius) für die vorderen 2/3 der Zunge, den Nervus glossopharyngeus für das hintere Drittel der Zunge und den Nervus vagus für die Abschnitte des Larynx. Diese speziellen viszeroafferenten Fasern dieser drei Hirnnerven verlaufen im Hirnstamm bis zu dem Kerngebiet des Nucleus tractus solitarius. Von da aus ziehen die Fasern über die Brücke (Pons) und den Thalamus zum primären und sekundären Schmeckkortex [42].

### 1.3.1 Qualitative und quantitative Schmeckstörungen

Jede Störung der Gustatorik kann grundsätzlich als ‚Dysgeusie‘ bezeichnet werden. Darum bietet es sich an, die Schmeckstörungen in eine qualitative und eine quantitative Gruppe zu unterteilen. Die qualitativen Störungen sind nicht messbar und kommen zu dem eher häufiger vor als quantitative Störungen. Die quantitativen Störungen sind messbar aber seltener (Tab. 3) [42].

**Tab. 3: Einteilung der Schmeckstörungen modifiziert nach [42]**

Schmeckstörung		Definition
<i>qualitativ</i>	Parageusie	gestörte Empfindung, wenn z.B. etwas Süßes, als sauer empfunden wird
	Phantgeusie	permanente Schmeckstörung, bei der immer ein Geschmackreiz vorliegt, obwohl gar keine Stimulus vorhanden ist
<i>quantitativ</i>	Ageusie	beschreibt einen totalen Schmeckverlust
	Hypogeusie	es liegt eine erniedrigte Schmeckfunktion vor

### 1.3.2 Ursache der Schmeckstörungen

Schmeckstörungen werden vom Patienten immer als äußerst unangenehm empfunden und treten seltener auf als Riechstörungen [26]. Dabei können die Ursachen nicht immer leicht geklärt werden. Wie auch bei den Riechstörungen gibt es hier verschiedenste Ursachen [43]. Die Ursachen von Schmeckstörungen kann man als zentral oder peripher bedingt einteilen.

Als zentrale Ursachen werden Störungen der physiologischen Schmeckbahn wie z.B. Läsionen am Hirnstamm, an Brücke, an Bereichen des Mittelhirns und des Thalamus sowie des orbitofrontalen Kortex angesehen. Als weitere zentrale Ursachen werden Hirntumoren, Schläfenlappenepilepsie oder neurodegenerative Erkrankungen angesehen [44].

Periphere Ursachen treten deutlich häufiger auf. Diese kann man wie folgt einteilen [45].

#### *Epitheliale Ursachen (Schädigung des Zungenepithels)*

- Entzündungen
- genetische Störungen
- Burning Mouth- Syndrom
- Nebenwirkungen von Medikamenten
- Radiochemotherapie induziert
- mangelnde Mundhygiene
- virale Infekte der oberen Atemwege
- Stoffwechselerkrankungen
- Speichelproduktionsstörungen
- Vitamin B12 Mangel, Vitamin B6 Mangel
- Zink- oder Kupfermangel
- Magen-Darm Störungen

#### *Nervale Ursachen*

- iatrogen bedingt: Traumata post operationem z.B.:  
Mittelohroperationen, Tonsillektomie und oropharyngeale Chirurgie,  
Mikrolaryngoskopie

## Einleitung

---

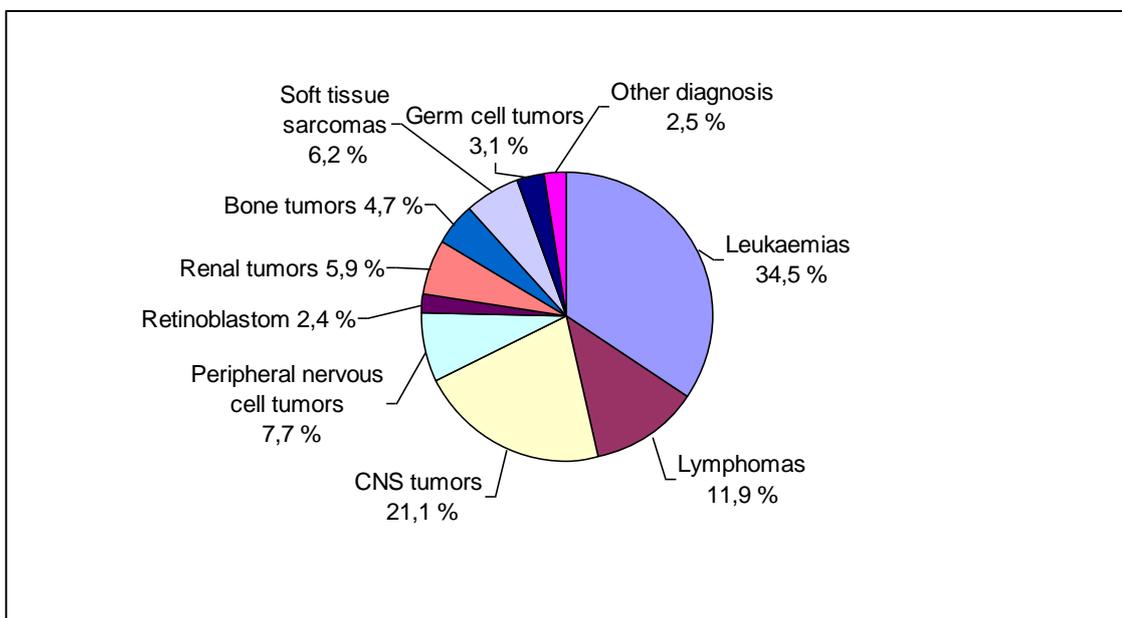
Qualitative Dysfunktionen gehen typischerweise, aber dennoch nicht immer, mit quantitativen Störungen einher. Obwohl qualitative Störungen häufiger beschrieben werden, sind auch hier die Ursachen weit gefächert und werden bis heute diskutiert [46]. Eine Therapie erfolgt kausal und hat unterschiedliche Prognosen und Ergebnisse. So wird zum Beispiel beschrieben, dass Phantosmien bei Patienten nach mehrmaliger Testung regressiv verlaufen und zum Teil wieder verschwinden [47].

Laut einer Studie von Tomita [48] ist die Behandlung von Zinkmangel bedingten Schmeckstörungen nach einer Zinkbehandlung bei rund 80% der Patienten erfolgreich oder hat zur deutlichen Verbesserung geführt. Jedoch gibt es keine signifikante Besserung der Riech- und Schmecksensorik bei Zinksubstitution während der Chemotherapie [49]. Schmeckstörungen als Nebenwirkungen von Medikamenten und deren dadurch bedingte Einwirkungen auf die Lebensqualität wurden schon häufiger beschrieben [50-52]. Eine entzündungsbedingte Schmeckstörung kann vor allem durch eine Chemotherapie induzierte Mukositis hervorgerufen werden [53]. Bei sehr vielen Patienten geht eine Chemotherapie mit einer ausgeprägten entzündlichen Reaktion der Nasen- und Mundschleimhaut einher. Erkennbar ist das meist durch eine starke Verkrustung mit begleitender Blutung des inneren Nasenepithels. Dies bedingt unter anderem die temporäre Zerstörung von Riech- und Schmecksensoren. Eine Folge kann eine Superinfektion oder ein Befall mit *Candida albicans* sein, welche sich vor allem bei Immunsuprimierten (z.B. Patienten unter Chemotherapie) manifestieren kann [14]. Nach einer Studie von Sakashita et al. [54] ist ein *C.albicans*-Befall auch ein Grund für Schmeckstörungen.

### 1.4 Leukämien

1845 war es R. Virchow, der zum ersten Mal über einen Patienten mit Leukämie berichtete [55]. Laut einer gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts Berlin und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. stehen im Erwachsenenalter bei Männern die Leukämie im Register der Krebsneuerkrankungen von Deutschland mit 2,2% auf Rang 11 und bei den Frauen mit 2,1% auf Rang 13 [56].

Sie ist jedoch mit etwa 34% die häufigste Krebsneuerkrankung im Kindesalter (Abb.3).



**Abb. 3: Krebsneuerkrankungen im Kindesalter modifiziert nach [57]**

*Relative Häufigkeit der gemeldeten Patienten nach den häufigsten Diagnosegruppen (1980-2010) (n=48.397)*

Bei der Leukämie handelt es sich um eine Erkrankung des blutbildenden und des lymphatischen Systems. Kennzeichnend dafür ist das Vorliegen einer stark vermehrten Bildung von pathologischen Leukozyten und ihren unreifen, funktionslosen Vorstufen. Diese Überproduktion führt zu einer Veränderung des gesamten blutbildenden und lymphozytenbildenden Systems. Es gibt unterschiedliche Überlebensraten und Prognosen für die Therapie dieser Krebserkrankung. Dies hängt vor allem von der Art der Erkrankung und den vorhandenen Risikofaktoren ab. Es kommt nicht selten vor, dass die Chemotherapie aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen und körperlicher Schwäche des Patienten vorerst unterbrochen werden muss.

Die Erkrankung der Leukämie kann man nach einer akuten (akute lymphatische Leukämie-ALL/ akute myeloische Leukämie-AML) und einer chronischen (chronische lymphatische Leukämie-CLL/ chronisch myeloische Leukämie-CML) Verlaufsform unterteilen. In beiden Formen ist eine weitere Klassifikation nach dem Befall der Zellen vorzunehmen.

### **1.4.1 Akute lymphatische Leukämie-ALL**

Die akute lymphatische Leukämie ist eine maligne Erkrankung, welche die lymphatischen Blasten des Knochenmarks, des Lymphsystems und des Thymus betrifft. Sie ist von akutem und progredientem Charakter und führt unbehandelt meist in kürzester Zeit zum Tod [58]. Durch die Verbreitung und die übermäßige pathologische Neubildung der lymphatischen Vorläuferzellen kommt es zu einer hämatopoetischen Insuffizienz, welche die normale Blutbildung im Knochenmark verdrängt. Prinzipiell können auch neben den primären lymphatischen Organen, wie Lymphknoten und Milz, auch alle anderen Organe (z.B. Leber, Niere, Meningen) befallen werden.

Die ALL ist mit etwa 80% die am häufigsten auftretende Form der Leukämie im Kindes- und Jugendalter [59]. Nach dem Jahresbericht 2011 des Deutschen Kinderkrebsregisters erkrankten etwa 9 von 100.000 Kindern an ALL. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist bisher unbekannt und speziell definierte Risikofaktoren, wie z.B. eine hohe Exposition gegenüber Strahlen und zytotoxischen Substanzen sowie einige seltene genetische Erkrankungen, werden diskutiert [58]. Die Symptome der ALL sind weitgehend unspezifisch. Oft treten Schwäche, Blässe, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fieber ohne Infekt, allgemeines Krankheitsgefühl mit Leistungsabfall und in 50% der Fälle eine Hepatosplenomegalie auf [60]. Lassen sich im peripheren Blut pathologische Zellen nachweisen, ist zügig eine Knochenmarkpunktion zur weiterführenden Diagnostik unumgänglich [61]. Durch die eindrucksvollen Fortschritte in der Therapie der Kinder-ALL der letzten Jahre können mit heutigen, modernen Therapieschemata Heilungsraten von über 70% und Remissionsraten von über 90% erreicht werden [62]. Damit ist die ALL im Kindesalter für einen Großteil zu einer heilbaren Krebserkrankung durch Chemotherapie (in einigen Fällen in Kombination mit Radiotherapie) geworden. Die Anwendung von intensiven Therapien in Form von Zytostatikakombinationen und der Einsatz von supportiven Maßnahmen sowie einer effektiven Prophylaxe vor ZNS-Rezidiven bilden die Grundlage dieser erfolgreichen Entwicklung.

### 1.4.2 Akute myeloische Leukämie- AML

Die AML ist nach der ALL mit knapp 20% die zweithäufigste Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. Sie tritt vor allem bei Kindern und Säuglingen in den ersten beiden Lebensjahren auf. Jungen erkranken etwas häufiger als Mädchen. Am häufigsten tritt die AML jedoch im Erwachsenenalter auf [63].

Hierbei handelt es sich um eine Neoplasie im System der Myelopoese mit variabler Beteiligung von myeloischen Zell-Linien. Wie bei der ALL ist auch die genaue Ätiologie der akuten myeloischen Leukämie bis zum heutigen Tag Gegenstand der Forschung. Jedoch geht man davon aus, dass es sich wahrscheinlich um einen Gendefekt eines einzelnen hämatopoetischen Blasten handelt, der zur Exposition unreifer Vorläuferzellen, die sich nicht mehr differenzieren können, führt [64]. Auch bei der AML gibt es verschiedene Formen, die anhand der genetischen Veränderungen, die die entarteten Zellen aufweisen, eingeteilt werden [65].

Patientengruppen mit speziellen Risikofaktoren weisen eine höhere Inzidenz der Erkrankung auf. Solche Faktoren sind z.B. Exposition mit chemischen Substanzen (Alkylanzien, Anthrazykline), Bestrahlung, Immundefekte, genetische Veränderungen (z.B.: Down-Syndrom, Fanconi-Anämie) und Erkrankungen der Hämatopoese [66]. Auch das Rauchen scheint einen negativen prognostischen Faktor zu bilden. In einer Studie wird beschrieben, dass Langzeit-Raucher gegenüber von Nie-Rauchern nach AML-Therapie eine signifikant geringere Gesamtlebenserwartung haben [67].

Das klinische Bild ist wie bei der ALL eher unspezifisch und zeigt vor allem eine Anämie, eine Neutropenie und eine Thrombopenie, welche den Ausdruck einer hämatopoetischen Insuffizienz darstellen.

Die Heilungschancen haben sich dank der großen Therapiefortschritte in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert. Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt hier über 70% [68].

### 1.4.3 Therapie der akuten lymphatischen Leukämie

Für die verschiedenen Leukämieformen liegen Leitlinien zur Therapie vor. Diese Studienprotokolle werden alle 5 Jahre ausgewertet und entsprechend der Ergebnisse überarbeitet (sogenannte Therapieoptimierungsstudien) [69]. Nach Diagnosestellung und Tumorstaging erfolgen eine Beurteilung sowie ein entsprechender Einschluss in das aktuelle Studienprotokoll. Da an unserer Untersuchung von den 30 Leukämiepatienten 86% (n=26) nach dem Protokoll ALL-BFM 2000 behandelt wurden, wird hier dieses Therapieschema etwas näher erläutert. Bei diesem Schema handelt es sich um eine Therapieoptimierungsstudie, die ihren Ursprung in den 80er Jahren hat.

Grundsätzlich werden die Chemotherapien der ALL in Induktionsphase, eine Konsolidierungsphase/ Intensivierungsphase und in eine Erhaltungsphase (Dauertherapie) unterteilt [70] (Tab4).

**Tab. 4: Therapiephasen der akuten lymphatischen Leukämie modifiziert nach [62]**

<i>Induktionsphase</i> (Protokoll I)	Ziel: schnelle Reduktion der Blastenzahl und Regeneration der normalen Hämatopoese durch Anwendung von: <ul style="list-style-type: none"><li>- einem Steroid (Prednison oder Dexamethason)</li><li>- Vincristin (Zytostatikum)</li><li>- einem Anthracyclin (meist Daunorubicin)</li></ul> zusätzlich erfolgt die Gabe von L-Asperginase, Cytarabin, Cyclophosphamid und Mercaptopurin
<i>Konsolidierungsphase</i> Protokolle: ( M, SR, MR, HR)	Ziel: durch wechselnde Applikation verschiedener Zytostatika soll eine Resistenzentwicklung verhindert werden und eine weitere Reduktion der Blasten erreicht werden. Hier werden andere Kombinationen und neue Hochdosismedikationen gegeben oder eine Modifikation der Induktionsphase vorgenommen
<i>Reinduktion</i> (Protokolle //, ///)	Bei Bedarf und abhängig vom Behandlungserfolg schließt sich eine erneute Intensivierung der Therapie analog der Induktionsphase an
<i>Erhaltungsphase</i>	Ziel: erhalten der Remissionen durch Gabe von Methotrexat und Mercaptopurin sowie vernichten von Leukämierestzellen

## Einleitung

---

Bei Therapiebeginn erfolgt die Einteilung der Patienten in gewisse Risikogruppen (SR-small risk; MR-middle risk, HR-high risk), welche anhand der hämatologischen Untersuchungen definiert werden. Danach beginnt das Protokoll I, wobei randomisiert bestimmt wird, dass eine Gruppe mit Prednison und die Andere mit Dexamethason behandelt wird. Sämtliche i.v. und p.o. zu verabreichenden Medikationen werden in mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag dosiert. Die Körperoberfläche sollte immer vor Beginn eines Therapieelements neu ermittelt werden. Um zu untersuchen wie der Patient auf die Therapie anspricht und um die aktuelle Zytomorphologie beurteilen zu können, erfolgt nach jedem Protokoll ein erneutes Staging durch eine Knochenmarkpunktion (KMP).

### *Medikation Protokoll I :*

- Prednison	60 mg/m <sup>2</sup> /d	- Cyclophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup> /d
- Dexamethason	10 mg/m <sup>2</sup> /d	- Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup> /d
- Vincristin	1,5 mg/m <sup>2</sup> /d	- Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup> /d
- Daunorubicin	30 mg/m <sup>2</sup> /d	- Methotrexat	3-12 mg/m <sup>2</sup> /d
- Asperginase	5000 E/m <sup>2</sup> /d		

### *Medikation Protokoll M:*

- Mercaptopurin	25 mg/m <sup>2</sup> /d	-Hoch-Dosis Methotrexat	5000 mg/m <sup>2</sup> /d
-----------------	-------------------------	-------------------------	---------------------------

### *Medikation Protokoll II*

- Dexamethason	10 mg/m <sup>2</sup> /d	-	- Cyclophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup> /d
- Vincristin	1,5 mg/m <sup>2</sup> /d	-	- Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup> /d
- Doxorubicin	30 mg/m <sup>2</sup> /d	-	- Thioguanin	60 mg/m <sup>2</sup> /d
- Asperginase	5000 E/m <sup>2</sup> /d	-	- Methotrexat	3-12 mg/m <sup>2</sup> /d

### *Medikation Protokoll III*

- Dexamethason	10 mg/m <sup>2</sup> /d	- Cyclophosphamid	500 mg/m <sup>2</sup> /d
- Vincristin	1,5 mg/m <sup>2</sup> /d	- Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup> /d
- Doxorubicin	30 mg/m <sup>2</sup> /d	- Thioguanin	60 mg/m <sup>2</sup> /d
- Asperginase	10.000 E/m <sup>2</sup> /d	- Methotrexat	3-12 mg/m <sup>2</sup> /d

Der *High-Risk-Zweig* (Protokolle HR1; HR2; HR3) stellt eine separate Linie im Protokoll dar. Diese wird angewandt, wenn sich die Patienten nach der KMP für diese Gruppe qualifiziert haben.

### 1.4.4 Therapie der akuten myeloischen Leukämie

Die Chemotherapie stellt die Grundlage einer Behandlung der AML bei Kindern und Jugendlichen dar [71]. Hierbei bestehen die primären Ziele aus der Eliminierung der Leukämiezellpopulation und der Regeneration einer physiologischen Hämatopoese. Die Induktionsphase hat auch hier die Funktion der Reduktion der leukämischen Klone. Dabei werden vor allem Substanzen wie Cytosin-Arabinosid (ARA-C), Daunorubicin (oder Idarubicin) und Etoposid-Phosphat verwendet [72]. Wenn eine komplette Remission erreicht ist, d.h. wenn keine Leukämie im Blutbild und im Knochenmark mehr nachweisbar ist, folgt die Konsolidierung. Sie besteht aus einer langandauernden Polychemotherapie, die in mehrere Phasen gegliedert ist und in der zum Teil dieselben Medikamente wie zur Induktion, unter Umständen in höheren Dosierungen und anderen Kombinationen, eingesetzt werden, um die noch verbliebenen Leukämiezellen im Körper zu vernichten. Ein weiterer Bestandteil ist die ZNS-Therapie, die verhindern soll, dass sich Leukämiezellen im Gehirn und Rückenmark ausbreiten. Dies erfolgt durch die Verabreichung der Medikamente Cytarabin, Prednison und Methotrexat. Liegt schon ein ZNS-Befall vor, ist eine zusätzliche Radiotherapie indiziert.

Die darauf folgende Dauer- oder Erhaltungstherapie ist eine mildere Chemotherapie mit den Medikamenten Thioguanin und Cytarabin. Diese dauert etwa ein Jahr und wird vorwiegend ambulant durchgeführt [66].

### 1.4.5 Zytostatika und Medikamente der Chemotherapie

Bei risikoadaptierten Chemotherapien gemäß Therapieoptimierungsstudien haben Kinder und Jugendliche mit malignen Erkrankungen heute eine große Chance auf Heilung [73]. Das Ziel der Chemotherapie bei Leukämiepatienten ist, die Leukämiezellen unter Einsatz aller Möglichkeiten komplett und auf Dauer erfolgreich zu beseitigen. Eine Therapie mit diesem Anspruch muss vorher genau geplant und konsequent durchgeführt werden. Einschränkungen der Lebensqualität und unvermeidbare Nebenwirkungen müssen vorher mit Patienten und Eltern ausführlich besprochen und akzeptiert werden. Meistens handelt es sich dabei um eine Gratwanderung, da eine Reduzierung der Medikamentenkonzentrationen zur Linderung der Nebenwirkungen, zu einer eventuellen Unterbehandlung führen könnte. Das kann negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg haben und zu Rezidiven führen [74].

## Einleitung

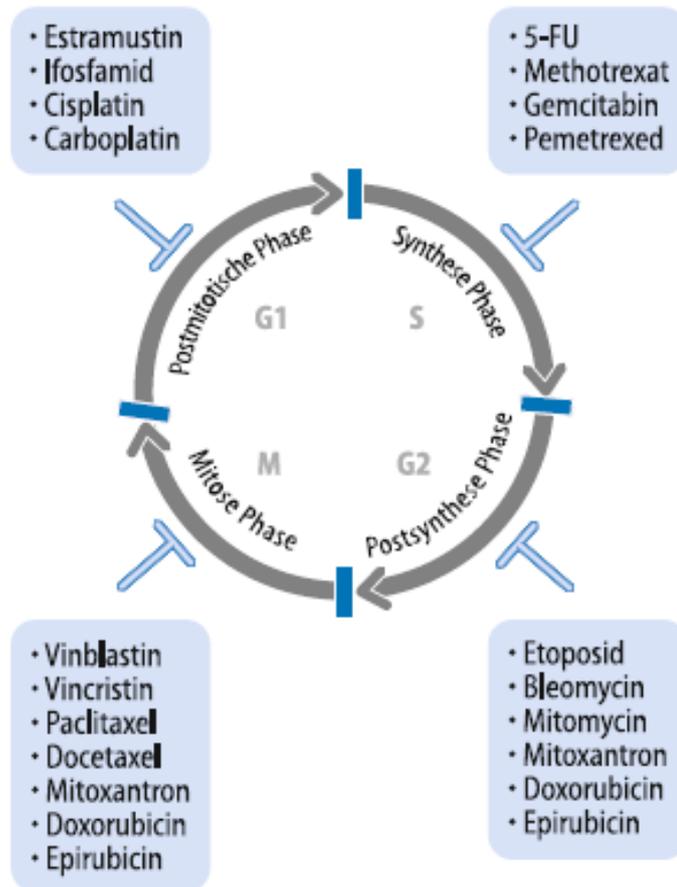
---

Die bei einer Chemotherapie verwendeten Substanzen hemmen das Zellwachstum bzw. die Zellteilung, indem sie in den Zellzyklus eingreifen. Die Zytostatika sind besonders wirksam, wenn sich um sehr unreife Krebszellen mit hoher Proliferationsrate handelt [75]. Es gibt verschiedene Wirkprinzipien und Ansatzpunkte der Substanzen (Abb. 4). Daher kann man die Zytostatika in diverse Gruppen klassifizieren: Alkylantien, Platinanaloga, Interkalantien, Antibiotika, Antimetabolite, Mitosehemmer und Topoisomerasehemmer [76].

Bei den Therapien der akuten lymphatischen Leukämie und der akuten myeloischen Leukämie werden unter anderem, folgende Chemotherapeutika eingesetzt:

<i>Alkylantien:</i>	Ifosfamid, Cyclophosphamid
<i>Interkalantien:</i>	Mitoxantron, Anthracycline (Doxorubicin, Idarubicin)
<i>Antibiotika:</i>	Bleomycin
<i>Antimetabolite:</i>	Methotrexat, Purin-Analoga (6-Mercaptopurin, Tioguanin), Pyrimidin-Analoga (Cytarabin)
<i>Mitosehemmer:</i>	Vincristin/ Vindesin

Diese Zytostatika stören Stoffwechselforgänge, die im Zusammenhang mit dem Wachstum und der Teilung der Zelle stehen. In Abbildung 4 wird dargestellt wie verschiedene Zytostatika in den Zellzyklus eingreifen.



**Abb. 4: Unterschiedliche Wirkung der Zytostatika auf den Zellzyklus [76]**

Weitere Medikamente, die während der Therapie (z.B. im HR-Zweig) Verwendung finden, sind z.B. supportive Substanzen, um der Toxizität der Zytostatika entgegen zu wirken.

- Leucovorin (Antidot gegen Folsäureantagonisten)
- Uromitexan (Zytoprotektor zur Neutralisierung toxischer Metabolite)

### 1.4.6 Nebenwirkungen

Die Prognose von Patienten mit bestimmten malignen Erkrankungen hat sich durch die heute eingesetzten Chemotherapien deutlich verbessert. Die Anwendung solcher zum Teil hoch toxischen Substanzen wird durch die erfolgreiche Weiterentwicklung von supportiven Therpiemöglichkeiten erleichtert. Jedoch bedingt der Einsatz solcher potenten Zytostatika auch das Auftreten vieler Nebenwirkungen wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Blutbildveränderungen, schwere Infektionen und Schleimhautentzündungen. Neben diesen akut auftretenden Nebenwirkungen gibt es auch einige, die eher langfristig auftreten und ebenso einer ausführlichen Aufklärung sowie einer Behandlung bedürfen. Solche Nebenwirkungen sind unter anderem Kardiomyopathien, Hypothyreosen, Wachstumsstörungen, Fertilitätsstörungen, Nierenschäden, Hörstörungen und Sekundärmalignome [77].

Eine Untersuchung ergab, dass 20 Jahre nach einer AML-Therapie mit Radiatio, 47% der Patienten an Meningiomen erkrankten [78]. Auch über neurotoxische Nebenwirkungen einer CML-Therapie wird berichtet [79]. Nicht selten treten hierbei auch periphere Neuropathien auf [80,81]. Vor allem das Cytarabin (AraC) zeigt zum Teil gefährliche neurodegenerative Effekte [82]. Es wird auch über Spätfolgen durch die ALL-Therapie im Kindesalter berichtet, die eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, der Konzentration und der Leistung des Gedächtnis hervorrufen können [83].

Auch Haut- und Schleimhautveränderungen unter und nach Chemotherapie, vor allem mit Verabreichung von Methotrexat, Cytarabin und Anthracyclinen, sind keine Seltenheit. Diese treten meist 7-9 Tage nach Beginn der Therapie auf [84]. Ursache ist immer die durch die Chemotherapie bedingte Degeneration aller sich schnell teilender Zellen.

In Studien wird auch über chemotherapeutische Auswirkungen auf die chemischen Sinne des Riechens und Schmeckens berichtet. Laut einer Untersuchung löste eine therapiebedingte Parosmie bei einer 63 jährigen Patientin ernsthafte Appetit- und Ernährungsprobleme aus, welche einen lebensbedrohlichen Gewichtsverlust verursachten [85]. Die Auswirkungen von Chemotherapien auf die Riech- und Schmecksensorik sind jedoch kein Einzelfall. Mehrfach wurde über solche Nebenwirkungen berichtet, wie unter anderem Bernhardson in seiner Studie: ‚Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy‘ berichtet [86]. Meistens klagen die Patienten eher über Schmeckstörungen mit einem unangenehmen metallischen und bitteren Nebengeschmack [16], als über Einschränkungen beim Riechen [15]. Dabei ist man der Meinung, dass der (partielle) Schmeckverlust oder die Schmeckirritation weniger einen neurodegenerativen Ursprung hat sondern mit einer

## Einleitung

---

chemotherapiebedingten Schleimhautentzündung (Mukositis) und der damit ausgelösten Degeneration der Geschmackpapillen auf der Zunge einhergeht [87]. Eine Verminderung des Schmecksinnes kann nach DeWys und Walters zu einem gefährlichen Gewichtsverlust bei Krebspatienten führen [88]. Dies zwingt dann zur parenteralen Ernährung oder der Ernährung über perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG-Sonden).

Diese scheinen im Vergleich zu anderen, wie schon erwähnten, ernsthaften ‚side-effects‘ wie Osteoporose oder stark erhöhte Infektanfälligkeit [89] eher von minderer Bedeutung, doch man kann klar feststellen, dass auch die Auswirkungen auf das Riechen und das Schmecken starke Einschränkungen der Lebensqualität [17,90] und der Gesundheit verursachen können. Auch einige Zytostatika der Leukämie Therapie können neurotoxisch wirken sowie Schleimhautdegeneration als Folge haben.

**Tab. 5: Zytostatika und spezielle Nebenwirkungen nach [75,76]**

<b>Substanz</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<i>Cytarabin</i>	Neurotoxizität , Schleimhautschädigung
<i>Vincristin/ Vindesin</i>	Polyneuropathie
<i>Methotrexat</i>	Mukositis
<i>Etoposid</i>	Neurotoxische Schäden
<i>Doxorubicin</i>	Stomatitis

### **1.5 Bedeutung von Riech- und Schmeckstörungen**

Ein funktionierendes Riech- und Schmecksystem ist ein bedeutender Faktor im menschlichen Leben. Es ermöglicht durch Informationsaufnahme die Umwelt wahrzunehmen. Riechen und Schmecken beeinflussen ganz unwillkürlich unser tägliches Leben. Man vermutet sogar, dass schon im Mutterleib Geschmack und Geruch erlernt werden und eine große Rolle beim Erlernen des Essens spielen [91]. Ackermann (1990) beschreibt den Riechsinn als eine Explosion von unseren Erinnerungen wenn man nur den „Stolperdraht“ eines Geruchs berührt [92]. Diese emotionale Komponente nimmt einen hohen Stellenwert in der Unterstützung der Selbstheilungskräfte der Patienten ein. Um das seelische Gleichgewicht der Patienten wieder zu finden, spielen Emotionen eine wichtige Rolle. Hierbei kann die Wirkung von ätherischen Ölen den Therapieerfolg bei malignen Erkrankungen unterstützen [93]. Jeder definiert die Bedeutung von Riechen und Schmecken ganz individuell. Jedoch kann man diese Fähigkeiten nicht als selbstverständlich erachten. Viele Menschen, die an Störungen oder Erkrankungen dieser Systeme leiden, haben mitunter deutliche Einschränkungen im täglichen Leben. Doch wie stark wirken sich solche Dysfunktionen auf das tägliche Leben aus? Gibt es Bereiche im Leben, die dadurch stärker betroffen sind? Können Riech- und Schmeckstörungen auf Gewohnheiten und alltägliche Lebenssituationen Auswirkungen haben und wie stark verändern sie den Umgang mit anderen Menschen? Frasnelli und Hummel [94] haben in einer Untersuchung einen Fragebogen (QOD) genutzt, um ähnliche und weitere Aspekte bei Patienten mit und ohne Parosmie zu evaluieren und um eine qualitative Einschätzung über die Auswirkungen auf das tägliche Leben zu erlauben. Das Ergebnis zeigt, dass Patienten mit Riechstörungen mehr Beschwerden im täglichen Leben angeben als gesunde Probanden. Dabei haben z.B. Störungen der Geruchwahrnehmung stärkere Auswirkungen auf das tägliche Leben als ein totaler Verlust der Riechfähigkeit, da man beispielsweise bei einer Phantosmie oder Pseudosmie immer wieder an die Störung erinnert wird [95].

## 2 Ziele

In dieser Studie sollen Patienten mit den Krankheitsbildern der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und der akuten myeloischen Leukämie (AML), auf Riech- und Schmeckveränderungen nach einer Chemotherapie untersucht werden. Nebenbei wird auch eine Kontrollgruppe (Probanden die keine Chemotherapie bekommen haben) zum Vergleich untersucht. Die Kontrollgruppe soll in etwa die gleiche Anzahl an männlichen und weiblichen Patienten mit ähnlichem Altersdurchschnitt enthalten. Es soll herausgefunden werden, ob die Chemotherapien der Leukämien Auswirkungen auf das Riech- und Schmecksystem der Patienten haben. Ein weiteres Ziel ist es, herauszufinden ob es einen alters- und geschlechtsspezifischen Unterschied der Riech- und Schmeckleistung in der Gruppe der Leukämiepatienten gibt und ob Faktoren wie Alkoholkonsum oder Pathologien im Nasen- und Mundraum das Riech- und Schmeckvermögen beeinflussen. Außerdem soll mittels eines Fragebogens dargestellt werden, ob eventuelle Riech- und Schmeckstörungen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienteilnehmer**

Es wurden im Zeitraum von 2010 bis 2012 insgesamt 60 Patienten und Probanden im Fachbereich für Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde Kopf- und Hals- Chirurgie im Universitätsklinikum Halle (Saale) untersucht. Davon waren 30 Leukämiepatienten nach Chemotherapie und 30 gesunde Probanden als Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe bestand aus 14 weiblichen und 16 männlichen Probanden mit einem Durchschnittsalter von 19,2 Jahren. Der jüngste Proband der Kontrollgruppe war 11 Jahre, der Ältteste war 25 Jahre alt.

Unter den 30 Leukämiepatienten waren 17 weibliche und 13 männliche Teilnehmer mit einem durchschnittlichen Alter von 16,7 Jahren. Der jüngste Patient war 11 Jahre und die Ältteste 27 Jahre. Die Chemotherapie lag im Durchschnitt 5,3 Jahre zurück (min. 1 Jahr, max. 12 Jahre). 28 Patienten hatten eine Akute lymphatische Leukämie und 2 eine Akute myeloische Leukämie. Die Behandlung der ALL-Patienten erfolgte nach der Therapieoptimierungsstudie ALL- Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) und die der AML-Patienten nach der AML-BFM Studie.

Die Leukämiepatienten wurden aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Halle rekrutiert. Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte über Aushänge mit Aufruf zur Teilnahme an der Studie. Alle Studienteilnehmer haben einen Informationsbogen gelesen und wurden schriftlich und mündlich über den Inhalt, die Durchführung und den Zweck der Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Alle zu Untersuchenden erklärten ihre freiwillige Einwilligung zur Teilnahme an der Studie schriftlich und mündlich. Die Durchführung der Studie fand unter den Bedingungen der Deklaration von Helsinki statt [96]. Die Leukämiepatienten und die Probanden der Kontrollgruppe erhielten für die freiwillige Teilnahme an der Studie keine finanzielle Entschädigung.

### **3.2 Untersuchungsablauf**

#### **3.2.1 Allgemeine Anamnese**

Zu jedem Teilnehmer wurde ein Anamnesebogen ausgefüllt, welcher Allgemeinerkrankungen, Erkrankungen im HNO- Bereich, Allergien, Medikamenteneinnahmen sowie Nikotin- und Alkoholkonsum erfasste. Zusätzlich wurde dokumentiert, ob der zu Untersuchende momentan an Riech- und/oder Schmeckstörungen leidet oder sich erinnern kann an solchen gelitten zu haben.

Bei den Leukämiepatienten wurde weiterhin dokumentiert, an welcher Art von Leukämie sie erkrankten, wie lange die Chemotherapie zurück liegt und ob sie sich während und nach der Therapie an Riech- und Schmeckveränderungen erinnern können. Danach wurde der Patient gebeten einen Fragebogen (in Anlehnung an [94]) zur Veränderung von Riech- und Schmecksensorik sowie den möglichen Auswirkungen auf das soziale Leben auszufüllen und ihr Riechvermögen subjektiv einzuschätzen. Es folgten eine beidseitige endoskopische Untersuchung des Naseninneren einschließlich der Riechregionen sowie eine Inspektion des sichtbaren Mund- und Rachenraumes mit einem Spatel. Die Befunde wurden auf dem Anamnesebogen dokumentiert.

#### **3.3 Beurteilung des Riech- und Schmeckvermögens**

Die unten stehende Tabelle stellt die Beurteilung des qualitativen und quantitativen Riech- und Schmeckvermögens der Patienten und Probanden in dieser Studie dar (Tab.6).

**Tab. 6: Qualitative und quantitative Beurteilung der chemischen Sinne**

	<b><i>Riechvermögen</i></b>	<b><i>Schmeckvermögen</i></b>
<b><i>Qualitative Beurteilung</i></b>	Beurteilung über die Antworten im Fragebogen und die qualitative Selbsteinschätzung der Patienten	
<b><i>Quantitative Beurteilung</i></b>	Beurteilung über die Ergebnisse des SDI-Test: Schwelle, Diskrimination, Identifikation	Beurteilung über die Ergebnisse des Schmecktest mittels Schmecklösungen

Aktuell sind keine validierten Testsysteme zur Erfassung von qualitativen Riech- und Schmeckstörungen vorhanden [97]. Aus diesem Grunde wird hierfür zur Beurteilung eine ‚4 Punkt-Skala‘, wie in unserem Fragebogen verwendet.

### **3.3.1 Fragebogen**

Die Behandlung von Malignomen durch eine Chemotherapie führt bei vielen Patienten zu unangenehmen Nebenwirkungen. Dazu zählen u.a. Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Verlust an Lebensqualität [98,99]. Subjektiv berichten über 75 % der Patienten von Beeinträchtigungen des Riech- und Schmeckvermögens [86]. Diese Nebenwirkungen der Chemotherapie können wie schon erwähnt zu Fehlernährung, Gewichtsverlust, verlängerter Morbidität und insgesamt schlechtem Therapieerfolg führen. Der Fragebogen erfasst die Antworten der Patienten auf Fragen und Aussagen, welche die Auswirkungen von Riech- und Schmeckstörungen auf das alltägliche Leben darstellen sollen. Jeder Patient gibt somit eine subjektive und qualitative Einschätzung seines Riech- und Schmeckvermögens ab. Die Auswertung erfolgt mit einem Vergleich der Antworten von der Leukämiegruppe und der Kontrollgruppe. Der in dieser Studie genutzte modifizierte Fragebogen ist der Form nach an den ‚Questionnaire for olfactory dysfunction (QOD)‘ angelehnt [94]. Dieser Fragebogen umfasst 40 Fragen und Aussagen, die jeweils mit einer von 4 Antwortmöglichkeiten (trifft zu, trifft weitgehend zu, trifft weitgehend nicht zu, trifft nicht zu) zu bewerten sind. Zusätzlich gibt es 5 freie Fragen, die der Proband nach einer Skala zu bewerten hat. Hier werden die Auswirkungen von eventuellen Riech- und Schmeckstörungen auf das tägliche Leben rein qualitativ erfasst und bewertet.

### **3.4 Durchführung des SDI- Riechtests mittels ‚Sniffin‘ Sticks‘**

Die Untersuchung des Riechvermögens wurde mit Hilfe der Sniffin‘ Sticks durchgeführt (Abb.5). Dieser Test besteht aus einer Schwellentestung, einem Diskriminations- und einem Identifikationstest (SDI) [100]. Der Test erfolgte in einem ruhigen, gut belüfteten Raum mit den Sniffin Stick’s der Firma Burghart Messtechnik [101]. Bei dem Schwellentest und dem Diskriminationstest wurden den Patienten die Augen mit einer Schlafmaske verbunden, um zu verhindern, dass der Proband die farbigen Markierungsringe an den Stiften erkennt und somit keine Hinweise für die Auswertung

erhält. Für den Test wurde die Plastikkappe der Stifte entfernt und die Stiftspitze dem Probanden etwa 2 cm vor die Nasenöffnung gehalten. Der Untersucher gab dem Teilnehmer keine Informationen bezüglich der Richtigkeit seiner Angaben.



**Abb. 5: Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik (Foto: Rosenheim)**

### 3.4.1 Schwellentestung

Mit dem Schwellentest soll bestimmt werden ab welcher Konzentration ein Duft wahrgenommen wird. Der Test besteht aus 16 Triplets (48 Stifte) und dient der Definition der Riechschwelle. Hier wird festgestellt, ab welcher Konzentration der zu Untersuchende den Riechstoff wahrnehmen kann. In jedem Triplet befinden sich ein Stift mit einer n-Butanol-Verdünnung (roter Ring) und zwei Stifte, die lediglich ein geruchsneutrales Lösungsmittel enthalten (blauer und grüner Ring). Die zu Untersuchenden werden zunächst mit dem zu erkennenden Geruch, n-Butanol, vertraut gemacht. Dazu wird der Stift mit der höchsten Konzentration angeboten. Nun werden dem Studienteilnehmer in kurzen Abständen die Stifte des Triplets mit der niedrigsten Konzentration gegeben. Rein subjektiv soll er entscheiden, welcher der 3 Stifte dem Geruch von n-Butanol am nächsten kommt. Liegt er falsch, so wird das Folgetriplett mit der nächst höheren Konzentration an n-Butanol genommen. Sobald er richtig liegt, wird dieses Triplet erneut angeboten, um die Angabe zu bestätigen. Gibt er auch hier wieder den richtigen Stift an, so wird dies mit einem Kreuz notiert und gilt als 1. Wendepunkt und Startkonzentration. Nun folgt wieder das Triplet der nächst niedrigeren Konzentration,

bis der zu Untersuchende den gesuchten Stift nicht mehr erkennt. Dann gilt dieses Tripletts als 2. Wendepunkt und wird erneut mit einem Kreuz notiert. Es folgt wieder das Tripletts mit der nächsthöheren Konzentration usw. Die Testung ist beendet, wenn 7 Wendepunkte durchlaufen sind, d. h. wenn 7 Kreuze auf dem Protokollbogen eingetragen sind. Die Riechschwelle wird als der Mittelwert aus den Konzentrationsstufen definiert, die bei den letzten 4 Wendepunkten markiert worden sind. Es können maximal 16 Punkte erreicht werden.

### **3.4.2 Diskriminationsfähigkeit**

Mit dem Diskriminationstest soll bestimmt werden wie gut Düfte unterschieden werden können. Auch dieser Test besteht aus 16 Tripletts, die mit Farbringen markiert sind. Wie beim Schwellentest wird dem Studienteilnehmer eine Schlafmaske angelegt. Zwei der Stifte eines Tripletts riechen gleich (roter und blauer Markierungsring), einer riecht anders (grüner Ring). Aufgabe des zu Untersuchenden ist es, den anders riechenden Stift zu erkennen. Dabei kommt es nicht darauf an, dass der er herausfindet, um welchen Geruch es sich bei den Stiften handelt, sondern nur auf die Fähigkeit, die Gerüche zu unterscheiden und herauszufinden, welcher Stift anders riecht. Der zu Untersuchende muss nach jedem Durchgang eine Entscheidung treffen (sog. forced-choice Verfahren). Wiederholungen sind nicht möglich. Die Angaben werden ebenfalls auf dem Protokoll markiert. Dieser Test kann wieder mit maximal 16 Punkten abgeschlossen werden.

### **3.4.3 Identifikationsleistung**

Mit dem Identifikationstest soll bestimmt werden wie gut Gerüche erkannt werden. Sechzehn Stifte werden den Studienteilnehmern nacheinander angeboten. Hierbei handelt es sich um bekannte Gerüche aus dem Alltag (Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritz, Terpentin, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Gewürznelke, Ananas, Rose, Anis, Fisch). Um die Duftstoffe identifizieren zu können, erhält der zu Untersuchendet eine Vorlage mit 4 Antwortmöglichkeiten pro zu erkennenden Geruch. Nun muss er herausfinden, welche der vier Möglichkeiten den im Stift vorhandenen Duftstoff beschreibt. Auch hier muss sich dieser wieder für eine Möglichkeit entscheiden. Die Angaben werden notiert. Maximal sind 16 Punkte zu erreichen.

### 3.4.4 Auswertung des Riechtests

Die Werte/Ergebnisse der drei Tests werden addiert und ergeben einen Gesamtwert, den sogenannten SDI. Dieser Wert beschreibt die quantitative Riechleistung des zu Untersuchenden. Eine Einteilung und Beurteilung erfolgt anhand von Tab.7.

**Tab. 7: Normwerte des SDI mit Einteilung nach [102]**

Alter	< 15 Jahre	15 – 35 Jahre
Normosmie	> 24,5 Punkte	> 30,3 Punkte
Hyposmie	16 – 24,5 Punkte	16 – 30,3 Punkte
Anosmie	< 16 Punkte	< 16 Punkte

### 3.5 Schmecktest

Im Schmecktest wird der Studienteilnehmer auf die Erkennungsschwellen der Schmeckqualitäten süß, sauer, salzig und bitter getestet. Dafür stehen die Schmecklösungen in vier verschiedenen starken Konzentrationen zur Verfügung. Die Durchführung und Auswertung des Schmecktests erfolgt nach Empfehlung von Fikentscher et al. [103].

#### 3.5.1 Schmeckqualitäten und Schmecklösungen

Abbildung 6 zeigt die Schmecklösungen die in unserer Untersuchung verwendet wurden. In Tabelle 8 sind die Schmecklösungen und ihre Konzentrationen dargestellt.

Tab. 8: Konzentrationen der Schmecklösungen

Schmeckqualität	Konzentration			
	0	1	2	3
<i>süß</i> Saccharoselösung	3%	10%	40%	gesättigt
<i>sauer</i> Zitronensäurelösung	1%	5%	10%	15%
<i>salzig</i> Natriumchloridlösung	2,50%	7,50%	15%	gesättigt
<i>bitter</i> Chininhydrochloridlösung	0,02%	0,05%	0,10%	1%



Abb. 6: Schmecklösungen (Foto, Rosenheim)

### 3.5.2 Durchführung des Schmecktests

Der Studienteilnehmer erhält eine Vorlage, auf der die vier Schmeckqualitäten als Antwortmöglichkeit aufgelistet sind. Die Schmecklösungen werden so positioniert, dass man nicht erkennen kann, welche Lösung gerade genutzt wird. Nun wird der zu Untersuchende aufgefordert den Mund zu öffnen und die Zunge leicht heraus zu strecken. Bei dem Test werden die linke und die rechte Seite der Zunge jeweils separat mit den Schmecklösungen getestet. Dies erfolgt nach einer vorher festgelegten Abfolge (Tab.9).

**Tab. 9: Abfolge Schmecktest**

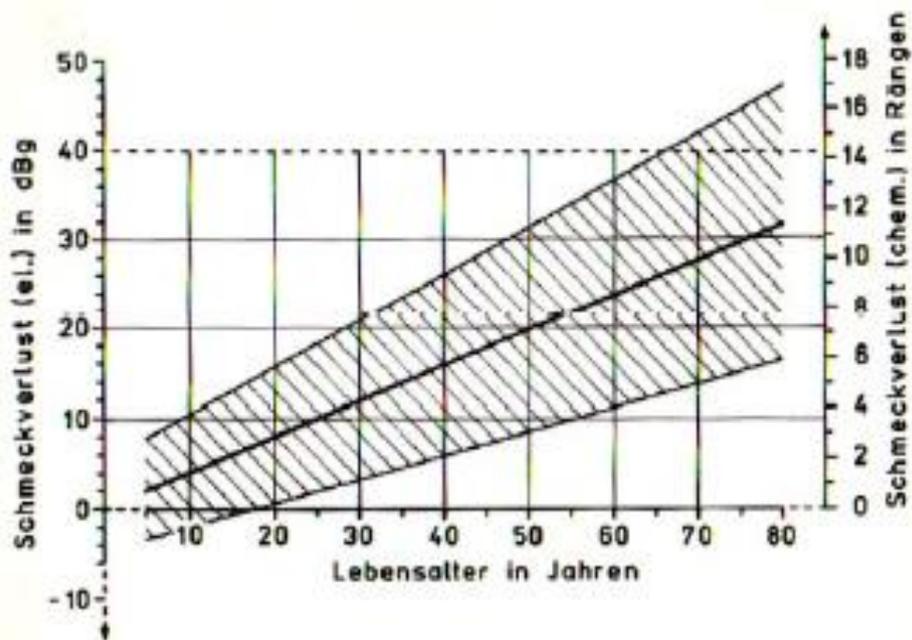
<b>Schmeckqualität</b>	<b>Zungenseite</b>
süß	rechts
salzig	links
süß	links
sauer	rechts
sauer	links
bitter	links
salzig	rechts
bitter	rechts

Tropfenweise wird nun, beginnend bei der niedrigsten Konzentration, die Testlösung auf die Zunge aufgetragen. Hat der zu Untersuchende die Lösung richtig erkannt, wird dies auf einem Protokollbogen dokumentiert und es folgt der nächste Durchgang. Wenn der zu Untersuchende den Geschmack einer Konzentration nicht zuordnen kann, hat der die Möglichkeit mit ‚nichts geschmeckt‘ zu Antworten. Dann wird die nächsthöhere Konzentration dieser Lösung benutzt, solange bis er die Schmeckqualität richtig zuordnet. Nach jedem Test wird der Studienteilnehmer gebeten mit einem Schluck klarem Wasser nachzuspülen, um den Geschmack des vorherigen Durchgangs zu neutralisieren und einen neuen Geschmacksreiz wieder wahrnehmen zu können.

### 3.5.3 Auswertung des Schmecktests

Auf einem Protokollbogen wird dokumentiert, ab welcher Konzentration der Studienteilnehmer die Schmeckqualität auf der jeweiligen Zungenseite wahrgenommen hat. Die Fehler, die pro Qualität auf beiden Zungenseiten gemacht wurden, werden addiert. Die Summe der Fehler stellt den Rang des Schmeckverlustes dar. Diese Werte der Patienten der Leukämiegruppe werden mit den Werten der Probanden der Kontrollgruppe verglichen und erlauben eine quantitative Beurteilung des Schmeckvermögens.

Die Auswertung des Schmecktests erfolgt nach dem unten stehenden Diagramm (Abb.7).



**Abb. 7: Beziehung zwischen Lebensalter und Schmeckverlust [103]**

Die mittlere Gerade  $y=0,4x$  bezeichnet den durchschnittlichen altersbedingten Schmeckverlust. Die schraffierte Fläche, begrenzt durch die beiden Geraden  $y=5+0,53x$  und  $y=-5+0,27x$ , entspricht dem Normalbereich

Nach oben stehender Abbildung ergeben sich folgende Normalbereiche (Normogeusie) für den altersspezifischen Vergleich der Leukämiepatienten mit den Probanden der Kontrollgruppe im Schmecktest.

<i>Alter:</i> 10 bis 15 Jahre	<i>Normogeusie</i> bis 4 Fehler	<i>Hypogeusie</i> ab 5 Fehler
<i>Alter:</i> 16 bis 20 Jahre	<i>Normogeusie</i> bis 5 Fehler	<i>Hypogeusie</i> ab 6 Fehler
<i>Alter:</i> 21 bis 27 Jahre	<i>Normogeusie</i> bis 6 Fehler	<i>Hypogeusie</i> ab 7 Fehler

### **3.5.4 Statistische Auswertung**

Die statistische und graphische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels einer Datenbank (SPSS 18.0) wobei ein Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  und ein Konfidenzintervall von 95% gewählt wurde. Demnach sind alle Ergebnisse mit  $p < 0,05$  als statistisch signifikant anzusehen. Zum alters- und geschlechtsspezifischen Ergebnisvergleich der Gruppe der Leukämiepatienten mit den Probanden der Kontrollgruppe sowie zum Vergleich der Faktoren Alkoholkonsum, Pathologien im Nasenraum und vorhandene Allergien wurde das Konfidenzintervall 95% genutzt. Zur Sicherung der Signifikanz wurde der t-Test verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse des SDI- Riechtests

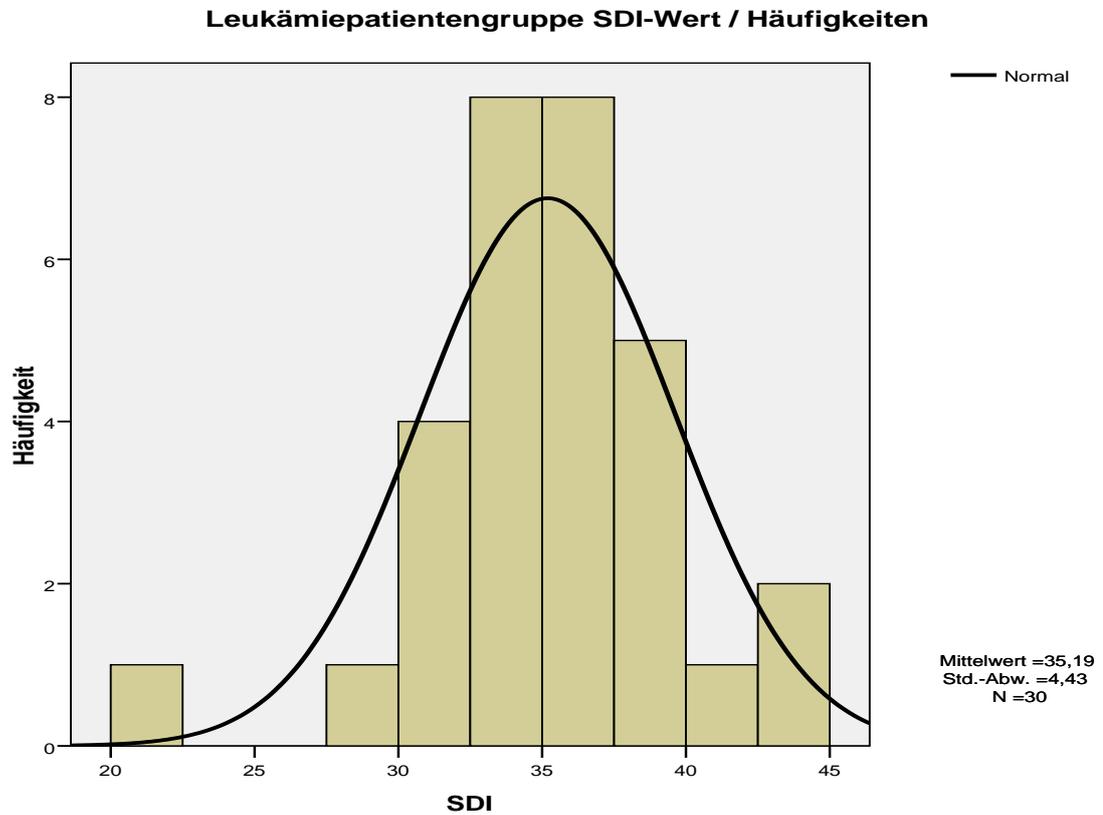
In die Untersuchung wurden 60 Teilnehmer einbezogen. Davon waren 30 Leukämiepatienten nach Chemotherapie mit 13 männlichen und 17 weiblichen Teilnehmern im Alter von 11 bis 27 Jahren. 28 Patienten (93%) wurden wegen einer ALL und 2 Patienten (7%) wegen einer AML behandelt. Tabelle 10 zeigt die Häufigkeiten der SDI-Gesamtwerte der Leukämiegruppe.

**Tab. 10: Häufigkeiten SDI-Werte Leukämiegruppe bei n=30**

<i>SDI</i>	<i>Häufigkeit</i>
21.25	1
28.00	1
30.75	1
31.75	1
32.25	2
32.75	1
33.00	1
33.25	3
34.00	1
34.25	1
34.50	1
35.50	1
36.00	1
36.25	1
36.50	1
36.75	1
37.00	2
37.25	1
37.50	3
37.75	1
39.50	1
41.50	1
43.25	1
44.50	1

## Ergebnisse

Der niedrigste SDI- Wert in der Patientengruppe der Leukämieerkrankten war 21,25 und der höchste Wert war 44,5. Der durchschnittliche SDI- Wert lag bei den Leukämiepatienten bei  $35,19 \pm 4,43$ , dargestellt in Abbildung 8.



**Abb: 8: Häufigkeitsverteilung der SDI-Werte der Leukämiepatienten bei n=30**

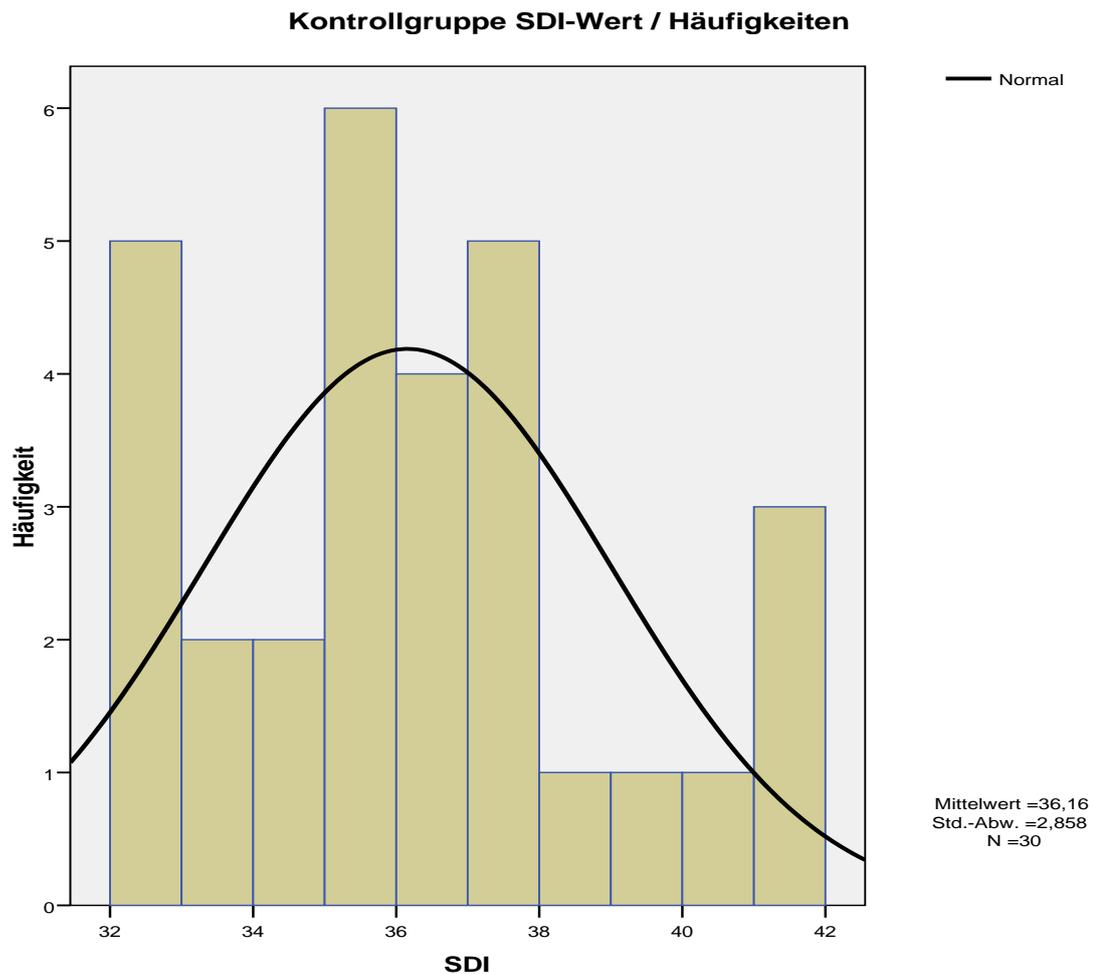
## Ergebnisse

---

Unter den 30 Probanden der Kontrollgruppe befanden sich 16 männliche und 14 weibliche Personen im Alter von 11 bis 25 Jahren. In der Kontrollgruppe lag der niedrigste SDI- Wert bei 32 und der höchste Wert bei 43. Der durchschnittliche SDI- Wert nach dem ‚Sniffin-Stick Test‘ lag bei der Kontrollgruppe bei  $36,16 \pm 2,86$  dargestellt in Abbildung 9. Tabelle 11 zeigt die Häufigkeiten der erreichten SDI- Werte der Kontrollgruppe.

**Tab. 11: Häufigkeiten SDI-Werte Kontrollgruppe bei n=30**

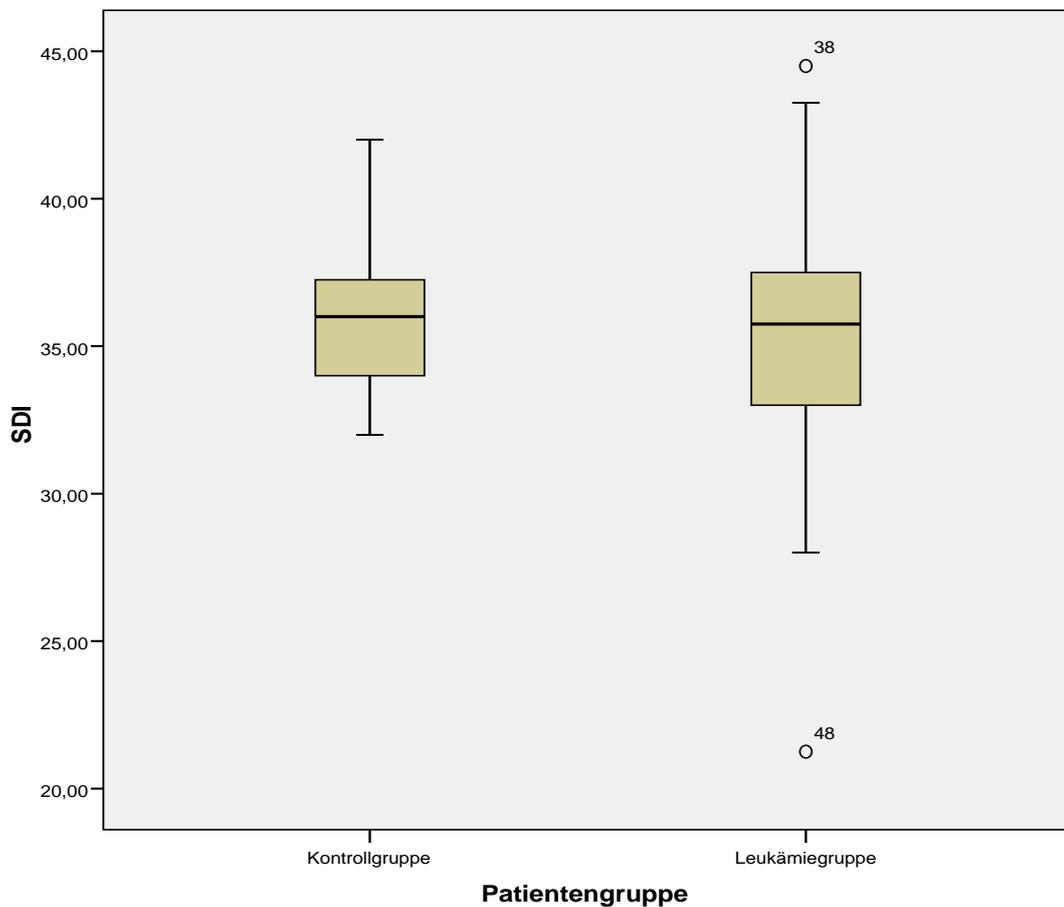
<i>SDI</i>	<i>Häufigkeit</i>
32.00	3
32.25	1
32.50	1
33.50	1
33.75	1
34.00	1
34.25	1
35.00	1
35.50	2
35.75	3
36.25	2
36.75	2
37.00	2
37.25	2
37.50	1
38.25	1
39.50	1
40.50	1
41.00	1
42.00	2



**Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der SDI-Werte der Kontrollgruppe bei n=30**

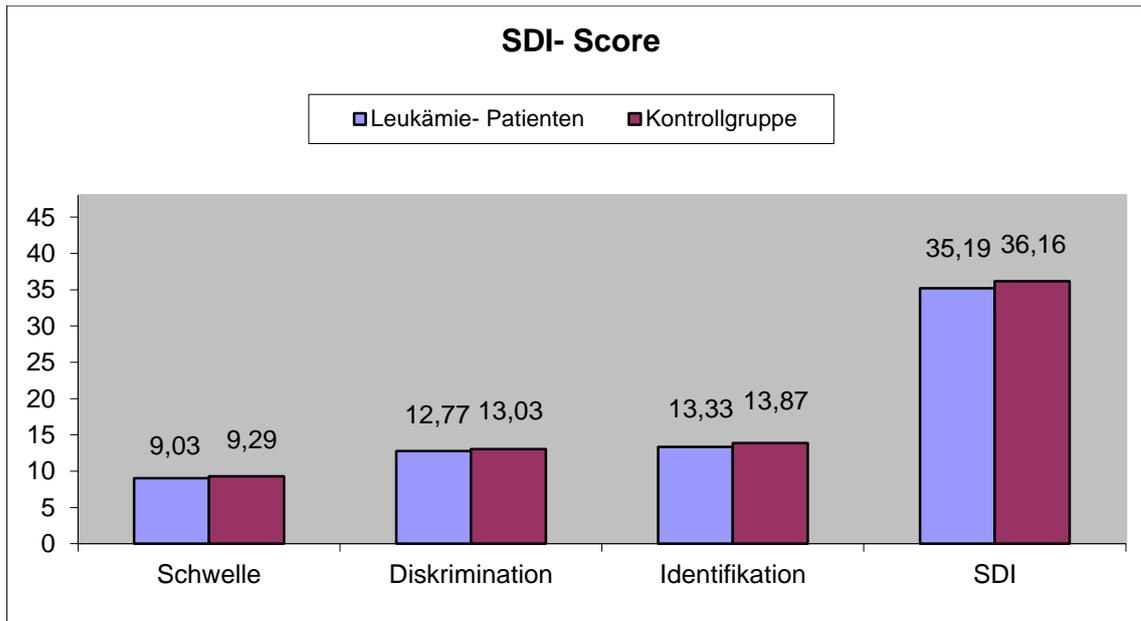
Unter diesen 60 Studienteilnehmern hatte insgesamt nur eine Person einen SDI-Wert, der bezogen auf die Altersklassifikation im hyposmischen Bereich lag. Dieser Patient stammte aus der Leukämiegruppe und hatte einen SDI-Wert von 21,25 (Pat. Nr.48) bei einem Alter von 13 Jahren. Dieser Wert sprach für eine mäßige Hyposmie. Bei diesem Patient lag das Chemotherapieende drei Jahre zurück. Die restlichen Patienten der Leukämiegruppe und die Probanden der Kontrollgruppe lagen mit dem SDI-Wert alle im entsprechenden normosmischen Bereich.

In Abbildung 10 sind die SDI- Mittelwerte von der Leukämiegruppe und der Kontrollgruppe sowie ihre Streuung gegenübergestellt.



**Abb. 10: SDI-Score Vergleich Kontrollgruppe/Leukämiegruppe**

Der SDI- Wert setzt sich aus den Werten von Schwelle, Diskrimination und Identifikation zusammen. Im folgenden Diagramm (Abb.11) sind die Durchschnittswerte der Ergebnisse beider Untersuchungsgruppen veranschaulicht. Auch hier zeigten sich, wie in Tabelle 12 dargestellt, keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Gruppen in Schwelle ( $p=0,643$ ), Diskrimination ( $p=0,574$ ) und Identifikation ( $p=0,110$ ).



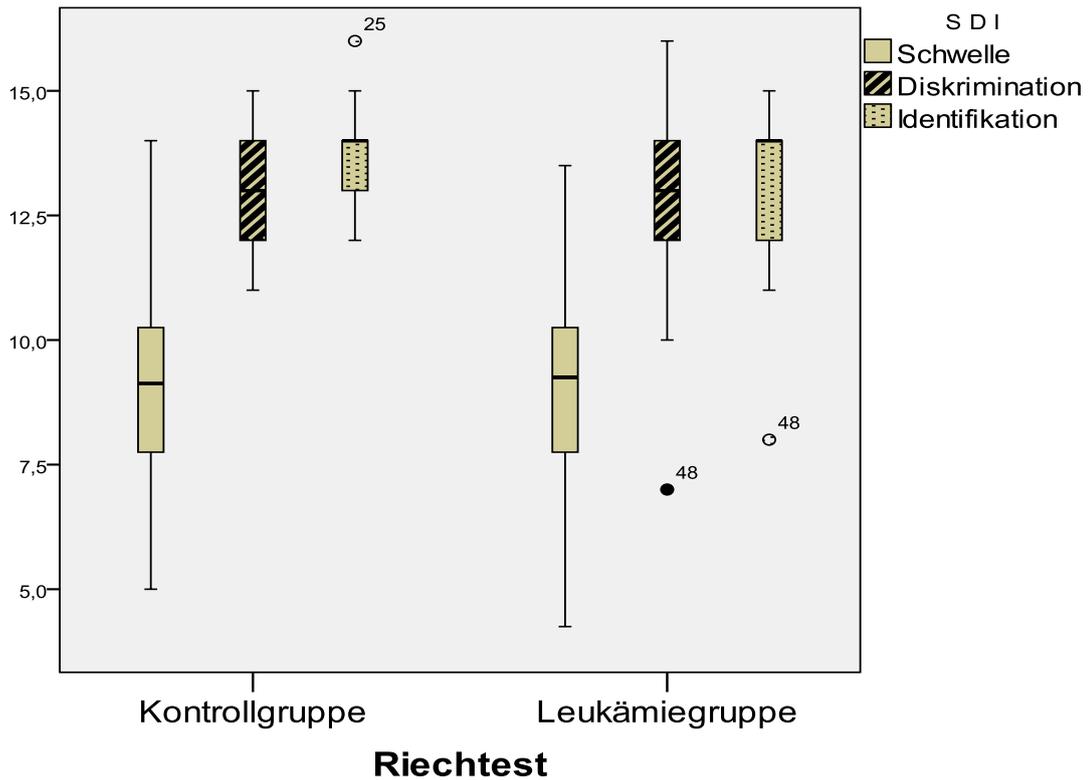
**Abb. 11: SDI-Werte Vergleich Leukämiepatienten / Kontrollgruppe**

Tabelle 12 veranschaulicht die Unterschiede beider Testgruppen nach Mittelwert (MW), Konfidenzintervall 95% des Mittelwerts, Konfidenzintervall 95% der Differenz und der mittleren Differenz.

**Tab. 12: Ergebnisse Riechtest nach Gruppen**

RIECHTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
Schwelle	KG	30	9,29	8,47	10,11	-0,8804	1,4137	0,2667	0,643
	LG	30	9,03	8,19	9,86				
Diskrimination	KG	30	13,03	12,50	13,57	-0,6138	1,1472	0,2667	0,547
	LG	30	12,77	12,04	13,49				
Identifikation	KG	30	13,87	13,53	14,20	-0,1251	1,1918	0,5333	0,110
	LG	30	13,33	12,75	13,92				
SDI	KG	30	36,16	35,09	37,23	-0,9599	2,8932	0,9667	0,319
	LG	30	35,19	33,54	36,85				

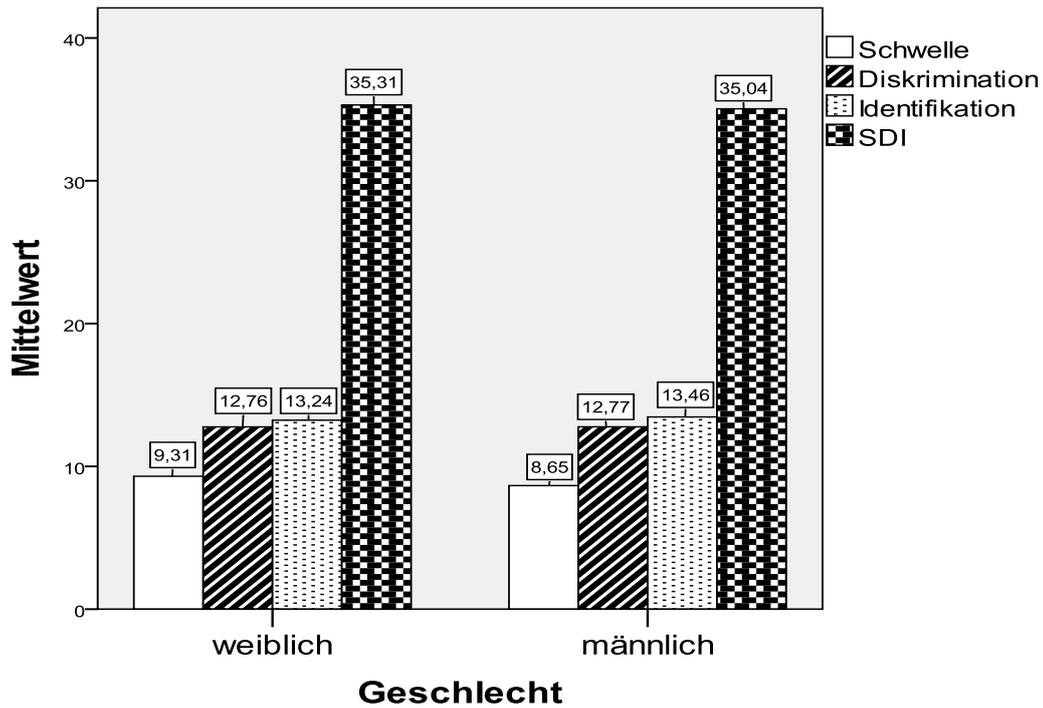
Nach der Betrachtung der sehr ähnlichen Konfidenzintervalle bestand kein Unterschied der beiden Gruppen bezüglich des SDI-Gesamtwertes. Auch hier bestand nach dem t-Test keine Signifikanz ( $p=0,319$ ). Beide Gruppen lagen im normosmischen Bereich. Jedoch rochen die Patienten der Leukämiegruppe im Mittel etwa um 0,97 Punkte schlechter als die Probanden der Kontrollgruppe.



**Abb. 12: Streuung der Einzelwerte im SDI-Test**

Abbildung 12 zeigt die einzelnen Werte des SDI. Die breiten Areale beschreiben die 25%-bis 75%-Perzentile. Die Markierungen außerhalb stellen Ausreißer dar.

Das Verhältnis zwischen weiblichen (n=17) und männlichen (n=13) Patienten der Leukämiegruppe ist anhand der durchschnittlichen Gesamtpunktwerte der einzelnen Tests sowie des Gesamt-SDI-Werts in Abbildung 13 ersichtlich. Diese Werte lagen sehr nah beieinander. Nach dem t-Test bestand innerhalb der Leukämiegruppe kein signifikanter, geschlechtsspezifischer Unterschied für den SDI-Wert (p=0,872).



**Abb. 13: geschlechtsspezifischer Unterschied SDI in der Leukämiegruppe**

Tabelle 12 zeigt die geschlechtsspezifischen Ergebnisse im Riechtest der Leukämiegruppe. Die Konfidenzintervalle bestätigten auch hier die nur geringen, nicht signifikanten Differenzen. Die Schwelle für n-Butanol lag bei den weiblichen Patienten im Mittel 0,66 Punkte höher als bei den männlichen Probanden. Insgesamt rochen die weiblichen Patienten im SDI um 0,27 Punkte besser.

**Tab. 12: Ergebnisse Riechtest LG geschlechtsspezifisch**

RIECHTEST									
	Geschlecht	N	MW	95% KI des MW	95% KI der Diff.	Mittlere Diff.	p-Wert		
Schwelle	weiblich	17	9,31	7,97	10,65	-1,0506	2,3606	0,6550	0,438
	männlich	13	8,65	7,63	9,68				
Diskrimination	weiblich	17	12,76	11,86	13,76	-1,4961	1,4870	-0,0045	0,995
	männlich	13	12,77	11,41	14,12				
Identifikation	weiblich	17	13,24	12,54	13,93	-1,4220	0,9695	-0,2262	0,701
	männlich	13	13,46	12,34	14,58				
SDI	weiblich	17	35,31	33,17	37,45	-3,1305	3,6712	0,2704	0,872
	männlich	13	35,04	32,06	38,01				

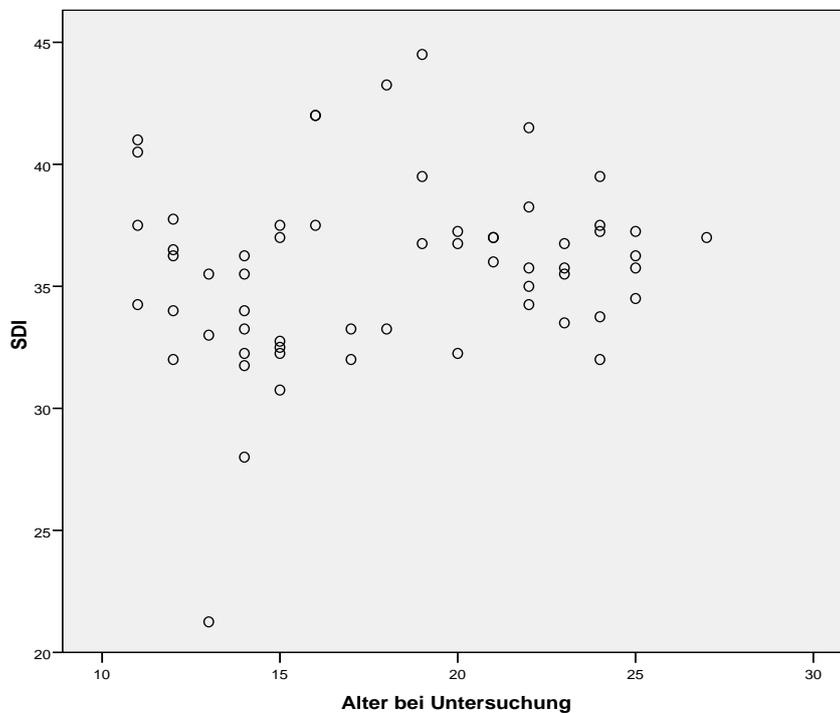
## Ergebnisse

Die geschlechtsspezifischen Ergebnisse der Kontrollgruppe wiesen im Vergleich der Konfidenzintervalle und der mittleren Differenz ebenfalls keinen signifikanten Unterschied auf (Tab.13).

**Tab. 13: Ergebnisse Riechtest KG geschlechtsspezifisch**

RIECHTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
Schwelle	weiblich	14	9,98	8,82	11,15	-2,8911	0,3019	-1,2950	0,108
	männlich	16	8,69	7,50	9,87				
Diskrimination	weiblich	14	13,21	12,42	14,00	-1,4190	0,7410	-0,3390	0,525
	männlich	16	12,88	12,08	13,67				
Identifikation	weiblich	14	13,93	13,31	14,55	-0,8010	0,5690	-0,1160	0,731
	männlich	16	13,81	13,41	14,21				
SDI	weiblich	14	37,13	35,38	38,87	-3,8766	0,2516	-1,8125	0,083
	männlich	16	35,31	33,98	36,64				

Abbildung 14 zeigt die Korrelation aller 60 Studienteilnehmer zwischen Alter und dem erreichten SDI Wert. Die Korrelation nach Pearson betrug hier 0,173. Dies zeigte, dass das Riechvermögen innerhalb unserer Patienten der Leukämiegruppe bzw. Probanden der Kontrollgruppe zwischen dem 11. Lebensjahr und dem 27. Lebensjahr schwach stieg.



**Abb. 14: Korrelation SDI/Alter**

## Ergebnisse

Patienten die zum Therapiezeitpunkt jünger als 10 Jahre alt waren, hatten ähnliche Ergebnisse wie die Patienten, welche ihre Chemotherapie erst nach dem 10. Lebensjahr bekamen. 16 Patienten hatten in dem Alter von 1 bis 10 Jahren eine Chemotherapie bekommen. 14 Patienten waren zum Zeitpunkt des Chemotherapiebeginns älter als 10 Jahre. In dem Gesamt-SDI-Score beträgt die mittlere Differenz der Patienten, die ihre Therapie erst nach dem 10. Lebensjahr bekamen 1,01 Punkte. Jedoch zeigte sich auch hier nach dem t- Test keine Signifikanz ( $p= 0,541$ ) bezüglich des Zeitpunktes des Therapiebeginns. Deutlich ist dies auch an den Mittelwerten und den Konfidenzintervallen der Altersgruppen geworden (Tab.14).

**Tab. 14: altersspezifischer Vergleich der LG mit MW und 95% KI**

RIECHTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
Schwelle	<=10 Jahre	16	8,78	7,52	10,04	-2,2230	1,1780	-0,5220	0,534
	> 10 Jahre	14	9,30	8,06	10,04				
Diskrimination	<=10 Jahre	16	12,63	11,74	13,51	-1,7800	1,1730	-0,3040	0,677
	> 10 Jahre	14	12,93	11,62	14,06				
Identifikation	<=10 Jahre	16	13,19	12,54	13,84	-1,4960	0,8720	-0,3130	0,593
	> 10 Jahre	14	13,50	12,40	14,60				
SDI	<=10 Jahre	16	34,72	32,94	36,50	-4,3700	2,3430	-1,0130	0,541
	> 10 Jahre	14	35,73	32,55	38,91				

Elf von den 30 Leukämiepatienten wiesen bei der endoskopischen Untersuchung der Nase pathologische Befunde auf. Solche Befunde waren Rötungen der Nasenschleimhaut, geringgradige Septumdeviationen, hypertrophe Nasenmuscheln und Verengungen der Nasengänge. Die anderen 19 Patienten waren bei der Nasenendoskopie ohne pathologischen Befund. Die elf Patienten mit den oben genannten Befunden hatten bei allen Tests gering schlechtere Durchschnittswerte als die anderen 19 Patienten. Jedoch wiesen auch diese geringen Unterschiede statistisch keine Signifikanz auf. Die unten stehende Tabelle zeigt die Ähnlichkeit der Konfidenzintervalle dieser Gruppen (Tab.15).

**Tab. 15: Vergleich nach Nasenraumbefund der LG mit MW und 95% KI**

RIECHTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
Schwelle	ohne Path.	19	9,21	8,13	10,29	-1,2563	2,2683	0,5059	0,561
	mit Path.	11	8,70	7,14	10,27				
Diskrimination	ohne Path.	19	13,21	12,50	13,92	-0,2500	2,6710	1,2110	0,101
	mit Path.	11	12,00	10,35	13,65				
Identifikation	ohne Path.	19	13,42	12,83	14,01	-0,9900	1,4690	0,2390	0,693
	mit Path.	11	13,18	11,78	14,95				
SDI	ohne Path.	19	35,95	34,50	37,39	-1,3456	5,4676	2,0600	0,226
	mit Path.	11	33,89	29,79	38,02				

Die mittlere Differenz im Gesamt-SDI-Score betrug hier 2,06 Punkte, das heißt die Patienten ohne pathologischen Nasenraumbefund rochen etwas, wenn auch nicht signifikant besser. Auch die Patienten mit pathologischem Befund waren normosmisch. In der Kontrollgruppe gab es eine 15 jährige Patientin (Pat. Nr.19) mit pathologischen Befunden im Mundraum (mangelnde Mundhygiene, marginale Gingivitis, Beläge auf der Zunge). Ihr Gesamt-SDI von 32,5 sowie ihr Schmecktestergebnis (Gesamtfehler F=3) lagen jedoch in den jeweiligen Normbereichen. Auch in der Leukämiegruppe gab es eine 15 jährige Patientin mit pathologischen Befunden im Mundraum (Pat. Nr. 39). Ihre Testergebnisse (SDI = 30,75 und F =1) lagen auch im Normbereich.

Ebenso die Faktoren Allergie sowie Alkoholkonsum zeigten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Leukämiegruppe. Im Riechtest unterschieden sich die Patienten mit und ohne Allergie im SDI um 2,82 Punkte bei einem p-Wert von p=0,125 (Tab.16).

**Tab. 16: Riechtest der LG - Vergleich Patienten mit und ohne Allergie**

RIECHTEST									
	Allergie	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
Schwelle	keine	22	9,31	8,20	10,41	-0,8317	2,9453	1,0568	0,261
	ja	8	8,25	7,28	9,22				
Diskrimination	keine	22	12,95	12,25	13,66	-0,9445	2,3536	0,7045	0,389
	ja	8	12,25	9,94	14,56				
Identifikation	keine	22	13,59	13,03	14,15	-0,3245	2,2564	0,9659	0,136
	ja	8	12,63	10,84	14,41				
SDI	keine	22	35,94	34,16	37,72	-0,8351	6,4714	2,8182	0,125
	ja	8	33,13	28,84	37,41				

## Ergebnisse

---

Die gelegentlichen Alkoholkonsumenten erzielten in der mittleren Differenz sogar einen um 1,54 Punkte besseren Schwellenwert sowie einen um 2,42 Punkte besseren, jedoch nicht signifikanten ( $p=0,175$ ), Gesamt-SDI-Wert als die ‚nie-Konsumenten‘ (Tab.17).

**Tab. 17: Riechtest der LG nach Alkoholkonsum**

RIECHTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
S	nie	9	7,94	6,37	9,52	-3,3099	0,2226	-1,5437	0,084
	gelegentlich	21	9,49	8,48	10,49				
D	nie	9	12,78	10,83	14,73	-1,5970	1,6288	0,0159	0,984
	gelegentlich	21	12,76	11,99	13,54				
I	nie	9	12,78	11,25	14,30	-2,0532	0,4659	-0,7937	0,207
	gelegentlich	21	13,57	12,97	14,17				
SDI	nie	9	33,50	29,50	37,50	-5,9750	1,1416	-2,4167	0,175
	gelegentlich	21	35,92	34,11	37,72				

Da keiner der Leukämiepatienten Nikotin konsumierte, lag keine Beeinflussung durch Rauchen vor.

## 4.2 Ergebnisse des Schmecktests

60 Personen wurden auf ihr Schmeckvermögen getestet. Tabelle 18 zeigt die Fehlerhäufigkeiten aller 60 Studienteilnehmer, welche bei jeder Qualitätsanalyse gemacht wurden.

**Tab. 18: Fehlerhäufigkeiten beim Schmecktest**

*,0‘ bedeutet: die Startlösung wurde direkt richtig erkannt. ,1‘ bedeutet: es wurde ein Fehler gemacht, d.h. die Qualität wurde erst bei der nächsthöheren Konzentration erkannt.*

Schmecktest-Leukämiepatienten				Schmecktest- Kontrollgruppe			
	Fehler	Häufigkeit	Prozent		Fehler	Häufigkeit	Prozent
<b>süß</b>				<b>süß</b>			
	0	9	30,00		0	15	50,00
	1	8	26,67		1	6	20,00
	2	7	23,33		2	7	23,33
	3	5	16,67		3	2	6,67
	4	1	3,33		Gesamt	30	100,00
	Gesamt	30	100,00	<b>sauer</b>			
<b>sauer</b>					0	22	73,33
	0	15	50,00		1	4	13,33
	1	8	26,67		2	4	13,33
	2	5	16,67		Gesamt	30	100,00
	3	1	3,33	<b>bitter</b>			
	4	1	3,33		0	21	70,00
	Gesamt	30	100,00		1	6	20,00
<b>bitter</b>					2	2	6,67
	0	25	83,33		3	1	3,33
	1	2	6,67		Gesamt	30	100,00
	2	1	3,33	<b>salzig</b>			
	4	2	6,67		0	28	93,33
	Gesamt	30	100,00		2	2	6,67
<b>salzig</b>					Gesamt	30	100,00
	0	25	83,33				
	1	3	10,00				
	2	2	6,67				
	Gesamt	30	100,00				

Die Mittelwerte der Ergebnisse jeder einzelnen, getesteten Schmeckqualität sind in Tabelle 19 für die KG und die LG dargestellt. Unterschiede zeigten sich hier vor allem bei den Qualitäten ‚süß‘ und ‚sauer‘. Nach Betrachtung der 95% KI und der mittleren Differenzen bestanden die sichtbaren Unterschiede bei den Qualitäten ‚süß‘ und ‚sauer‘. Die Kontrollgruppe schmeckte diese Qualitäten um 0,50 ( $p=0,084$ ) und 0,43 ( $p=0,068$ )

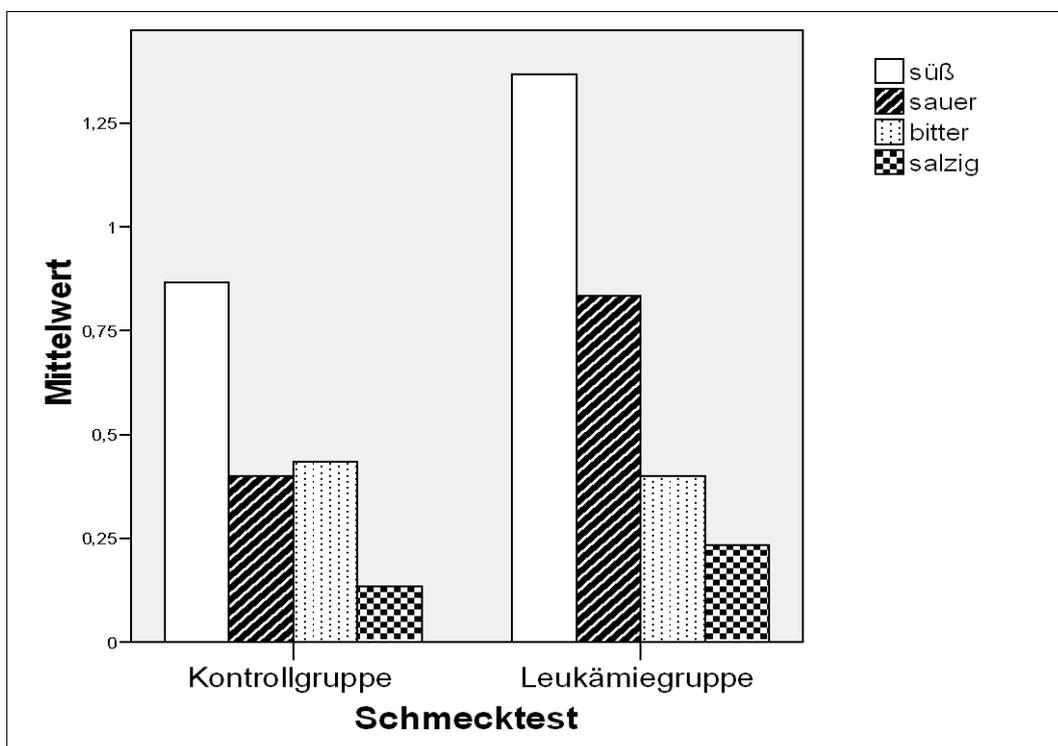
## Ergebnisse

Punkte besser als die Leukämiegruppe. Grundsätzlich bestanden aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Testgruppen hinsichtlich der regionalen Erkennungsschwellen der 4 getesteten Schmecklösungen.

**Tab. 19: Vergleich KG/LG im Schmecktest**

SCHMECKTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
süß	KG	30	0,87	0,49	1,24	-1,0696	0,0696	-0,5000	0,084
	LG	30	1,37	0,92	1,81				
sauer	KG	30	0,40	0,13	0,67	-0,9004	0,0337	-0,4333	0,068
	LG	30	0,83	0,44	1,23				
bitter	KG	30	0,43	0,14	0,72	-0,4493	0,5159	0,0333	0,891
	LG	30	0,40	0,00	0,80				
salzig	KG	30	0,13	-0,06	0,32	-0,3784	0,1784	-0,1000	0,475
	LG	30	0,23	0,02	0,45				

Abbildung 15 stellt die Mittelwerte der Erkennungsschwelle im Schmecktest beider Gruppen gegenüber.



**Abb. 15: Mittelwerte der Erkennungsschwelle im Schmecktest**

## Ergebnisse

Am deutlichsten wurde in beiden Gruppen die Qualität ‚salzig‘ erkannt. Bei der KG hatten schon 93,3% (n=28) der Probanden die Starttestlösung richtig erkannt. Bei der LG waren es 83,3% (n=25). Die saure Startlösung erkannten bei der KG 73,3% (n=22), bei der LG waren es nur 50% (n=15). 30% (n=10) der LG erkannten die süße Startlösung, bei der KG waren es 50% (n=15). Die Qualität ‚bitter‘ wurde bei der KG von 70% (n=21) und bei der LG zu 83,3% (n=25) gleich zu Beginn erkannt.

Insgesamt fünf Personen wiesen bei der Untersuchung eine Hypogeusie auf. Zwei Probanden (Prob.Nr.16 Alter=19 Fehler=6 / Prob.Nr.27 Alter=24 Fehler=9) stammten aus der Kontrollgruppe und drei Patienten (Pat.Nr.35 Alter=14 Fehler=10 / Pat.Nr.40 Alter=14 Fehler=5 / Pat.Nr.52 Alter=12 Fehler=7) aus der Leukämiegruppe. Bei den zwei Probanden der Kontrollgruppe waren bei vereinzelt Qualitäten (süß und bitter) höhere Konzentrationen notwendig, um die Erkennungsschwelle zu erreichen. Auch bei der Leukämiegruppe hatten alle drei Patienten bei einzelnen Schmeckqualitäten (2x bitter, 1x süß, 1x sauer) höhere Konzentrationen zur Erkennung benötigt. Nur ein Patient hatte bei der Qualität ‚bitter‘ die dritte Konzentration zur Erkennung benötigt. Bei keinem der 60 Studienteilnehmer musste zur Identifikation die vierte und höchste Konzentration einer Testlösung genutzt werden.

Es zeigten sich bei den Chemotherapiepatienten und bei den Probanden der Kontrollgruppe keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Erkennungsschwellen der einzelnen Schmeckqualitäten (Tab.20 und Tab.21). Die Lage der 95% KI, der mittleren Differenzen sowie die p-Werte veranschaulichen dies in den unten stehenden Tabellen.

**Tab. 20: Erkennungsschwellen der Schmeckqualitäten der Leukämiegruppe**

SCHMECKTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
süß	weiblich	17	1,29	0,73	1,86	-1,0780	0,7432	-0,1674	0,709
	männlich	13	1,46	0,66	2,27				
sauer	weiblich	17	0,82	0,21	1,43	-0,8315	0,7862	-0,0226	0,955
	männlich	13	0,85	0,30	1,39				
bitter	weiblich	17	0,24	-0,50	0,52	-1,1886	0,4284	-0,3801	0,344
	männlich	13	0,62	-0,29	1,52				
salzig	weiblich	17	0,18	-0,10	0,45	-0,5648	0,3023	-0,1312	0,540
	männlich	13	0,31	-0,70	0,69				

**Tab. 21: Erkennungsschwellen der Schmeckqualitäten der Kontrollgruppe**

SCHMECKTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
süß	weiblich	14	0,79	0,22	1,35	-0,6150	0,9190	0,1520	0,688
	männlich	16	0,94	0,37	1,50				
sauer	weiblich	14	0,36	0,00	0,72	-0,4710	0,6320	0,0800	0,768
	männlich	16	0,44	0,00	0,87				
bitter	weiblich	14	0,21	-0,03	0,46	-0,1580	0,9790	0,4110	0,150
	männlich	16	0,63	0,11	1,14				
salzig	weiblich	14	0,00	0,00	0,00	-0,1250	0,6250	0,2500	0,183
	männlich	16	0,25	-0,11	0,61				

Ähnlich den Ergebnissen des Riechtests, gab es auch bei dem Schmecktest keine altersspezifischen Unterschiede. Patienten, die zum Therapiezeitpunkt 10 Jahre alt und jünger waren, hatten ähnliche Ergebnisse wie die Patienten, welche ihre Chemotherapie erst nach dem 10. Lebensjahr bekommen haben (Tab.22).

**Tab. 22: altersspezifischer Vergleich der LG im Schmecktest**

SCHMECKTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
süß	<=10 Jahre	16	1,19	0,63	1,75	-1,2780	0,5110	-0,3840	0,387
	> 10 Jahre	14	1,57	0,80	2,35				
sauer	<=10 Jahre	16	0,81	0,13	1,49	-0,8480	0,7590	-0,0450	0,910
	> 10 Jahre	14	0,86	0,41	1,30				
bitter	<=10 Jahre	16	0,50	-0,08	1,08	-0,5980	1,0260	0,2140	0,593
	> 10 Jahre	14	0,29	-0,33	0,90				
salzig	<=10 Jahre	16	0,19	-0,10	0,48	-0,5300	0,3340	-0,0980	0,645
	> 10 Jahre	14	0,29	-0,07	0,64				

Beim Erkennen der vier getesteten Schmeckqualitäten zeigten Leukämiepatienten mit Pathologien im Nasenraum keine signifikanten Unterschiede zu den Leukämiepatienten ohne Pathologien im Nasenraum (Tab.23).

**Tab. 23: Vergleich nach Nasenraumbefund der LG beim Schmecktest**

SCHMECKTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
süß	ohne Path.	19	1,47	0,84	2,10	-0,6400	1,2240	0,2920	0,526
	mit Path.	11	1,18	0,52	1,84				
sauer	ohne Path.	19	0,84	0,28	1,40	-0,8080	0,8560	0,0240	0,953
	mit Path.	11	0,82	0,23	1,41				
bitter	ohne Path.	19	0,58	-0,05	1,21	-0,3360	1,3120	0,4880	0,235
	mit Path.	11	0,09	-0,11	0,29				
salzig	ohne Path.	19	0,26	0,00	0,53	-0,3360	0,5290	0,0810	0,713
	mit Path.	11	0,18	-0,22	0,59				

Unter den 60 Studienteilnehmern waren 28,33% (n=17) die nie Alkohol konsumierten. 71,66% (n=43) gaben an, gelegentlich Alkohol zu konsumieren. Die ‚gelegentlichen Alkoholkonsumenten‘ hatten bei der Erkennungsschwelle bis auf die Qualität ‚süß‘ jeweils höhere Werte. Diese Unterschiede waren aber nur sehr gering. Betrachtet man nur die Leukämiegruppe in Bezug auf den Alkoholkonsum ergaben sich folgende Ergebnisse (Tab.24).

**Tab. 24: Gruppenstatistik Alkoholkonsum Leukämiegruppe**

	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
süß	nie	9	1,56	0,69	2,42	-0,7118	1,2514	0,2698	0,578
	gelegentlich	21	1,29	0,73	1,85				
sauer	nie	9	0,22	-0,12	0,56	-1,6798	-0,0662	-0,8730	0,035
	gelegentlich	21	1,10	0,58	1,61				
bitter	nie	9	0,00	0,00	0,00	-1,4321	0,2893	-0,5714	0,185
	gelegentlich	21	0,57	0,00	1,14				
salzig	nie	9	0,11	-0,15	0,37	-0,6418	0,2926	-0,1746	0,450
	gelegentlich	21	0,29	-0,01	0,58				

Es zeigte sich auch hier, dass bis auf die Qualität ‚süß‘ die Gruppe der ‚gelegentlichen Alkoholkonsumenten‘ schlechtere Werte hatte. Nach dem t-Test bestand bei der Erkennungsschwelle für die Qualität ‚sauer‘ ein signifikanter Unterschied ( $p=0,035$ ). Diesen Unterschied bestätigte die Lage der 95%KI für MW und Diff. Auch für die Qualitäten ‚bitter‘ und ‚salzig‘ hatten die ‚gelegentlichen Alkoholkonsumenten‘ laut mittlerer Differenz höhere Erkennungsschwellen.

Je ein Studienteilnehmer aus der Leukämiegruppe und aus der Kontrollgruppe (Alter je 15 Jahre) wies eine mangelhafte Mundhygiene mit einhergehender Gingivitis sowie Belägen auf der Zunge und der Mundschleimhaut auf. Diese Teilnehmer lagen mit ihren Testergebnissen beim Riechen zwar unter dem Durchschnitt (SDI-Werte: 30,75; 32,5),

## Ergebnisse

aber dennoch im Normbereich. Auch die Ergebnisse beim Schmecktest zeigten jeweils eine Normogeusie. Die elf Patienten mit den pathologischen Befunden im Naseninneren (s.o.) zeigten auch nur sehr geringe Unterschiede bei dem Erkennen der vier zu untersuchenden Geschmacksqualitäten.

Acht Patienten der Leukämiegruppe wiesen eine oder mehrere Allergien auf. Auch dieser Faktor hatte keinen Einfluss auf die p-Werte im Schmecktest (Tab.25).

**Tab. 25: Vergleich der LG im Schmecktest nach Allergie**

SCHMECKTEST									
	Gruppe	N	MW	95% KI des MW		95% KI der Diff.		Mittlere Diff.	p-Wert
süß	keine	22	1,41	0,87	1,95	-0,8620	1,1802	0,1591	0,752
	ja	8	1,25	0,28	2,22				
sauer	keine	22	0,64	0,26	1,01	-1,5988	0,1215	-0,7386	0,090
	ja	8	1,38	0,20	2,55				
bitter	keine	22	0,41	-0,11	0,93	-0,8867	0,9549	0,0341	0,940
	ja	8	0,38	-0,25	1,00				
salzig	keine	22	0,23	-0,04	0,50	-0,5118	0,4663	-0,0227	0,925
	ja	8	0,25	-0,14	0,64				

Neun Leukämiepatienten nahmen regelmäßig Medikamente ein (L-Thyroxin, Antihypertensiva, Antiallergika). Diese zeigten nach Betrachtung der mittleren Differenz und der Signifikanz (süß: MD = - 0,27 / p=0,578; sauer: MD= 0,08 / p=0,854; bitter: MD= -0,54 / p=0,211; salzig: MD= 0,16 / p=0,946) bei der Schmecksensorik ebenfalls keine Unterschiede. Über den Faktor ‚Nikotinkonsum‘ konnte auch hier keine Aussage bei der Leukämiegruppe getroffen werden.

Von den 60 untersuchten Studienteilnehmern hatten lediglich 3 Probanden der Kontrollgruppe angegeben, regelmäßig zu rauchen. Diese lagen aber mit ihren Ergebnissen ebenfalls im Normbereich beider chemischer Sinne.

Abbildung 16 zeigt die gruppenübergreifende Korrelation zwischen Gesamt- SDI-Wert und der Gesamtfehlerzahl aller Schmeckqualitäten pro Person (n=60). Die Korrelation nach Pearson betrug -0,104 bei einem p-Wert von p=0,432. Dies sagt aus, dass keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden konnte.

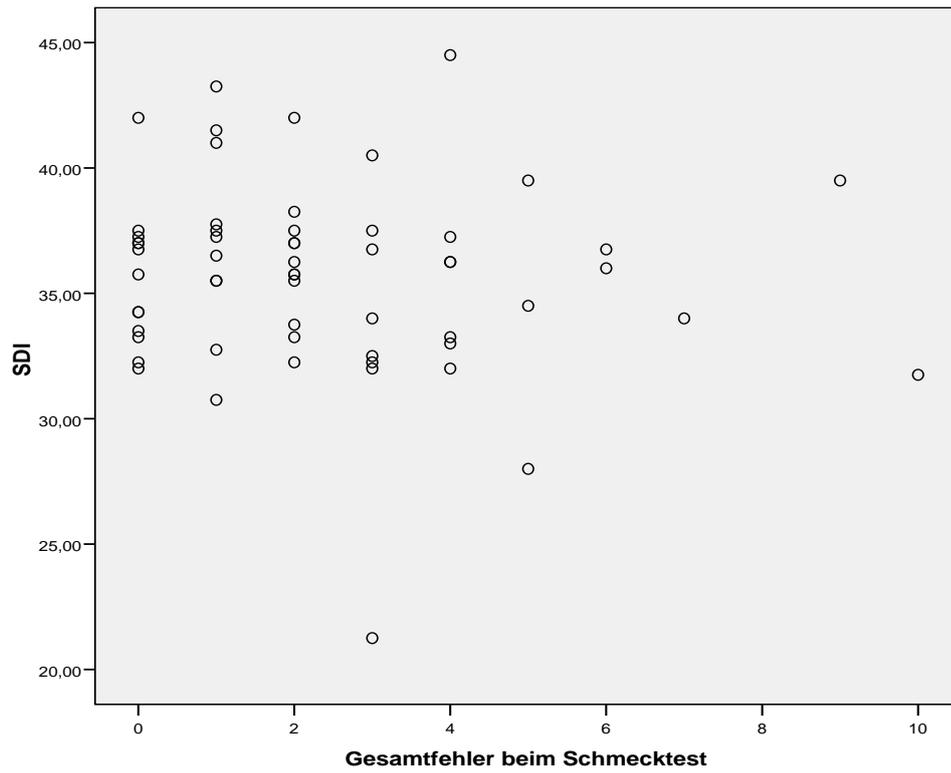


Abb. 16: Korrelation SDI/Gesamtfehler Schmecktest bei n=60

### 4.3 Ergebnisse des Fragebogens

Alle 60 Studienteilnehmer füllten den Fragebogen aus. Ähnlich wie bei den Ergebnissen des Riech- und Schmecktests gab es auch hier kaum auffällige Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Das Muster und die Häufigkeitsverteilung der gegebenen Antworten waren in der Kontrollgruppe und in der Patientengruppe bis auf wenige Fragen sehr ähnlich. So gaben zum Beispiel 100% beider Gruppen an, dass ihr gesellschaftliches Leben (Treffen mit Freunden und Familienangehörigen) keine Beeinträchtigung durch Störungen der chemischen Sinne erfährt. Keiner der Befragten gab an, an Einschränkungen oder Problemen bei alltäglichen Tätigkeiten zu leiden. Auch das berufliche Umfeld, die Arbeit, die Schule, die Freizeit und das Familienleben seien nicht durch eine Beeinträchtigung der chemischen Sinne gekennzeichnet. Zwei Patienten der Leukämiegruppe hatten jedoch vereinzelt auffällig abweichende Antworten von dem vergleichbaren Muster der Kontrollgruppe gegeben.

Eine 13 jährige Patientin (Pat.Nr.50) der Leukämiegruppe gab bei der Anamnese an, leichte Riechprobleme seit der Chemotherapie zu haben. Die Ergebnisse ihres SDI-Tests (SDI= 33) und des Schmecktests (F=4) lagen jedoch im Normbereich. Laut des Fragebogens gab sie an, dass durch die Probleme mit dem Riechen, Lebensmittel anders schmecken als sie schmecken sollten, dass die Schwierigkeiten mit dem Riechen ihre Genussfähigkeit einschränken und sie beim Essen stören. Daher esse sie weniger als früher. Sie gab an, Gerüche vom Mittagessen weniger stark zu empfinden als diese ihre Mutter wahrnimmt. Vor allem den Geruch und den Geschmack von Obst- und Gemüsebeilagen beschrieb sie als ‚nach nichts schmeckend‘. Ferner gab sie die Riechveränderungen als ‚sehr lästig‘ an und vermerkte, dass sie sich hauptsächlich beim Mittagessen bemerkbar machen.

Eine 12 jährige Patientin der Leukämiegruppe (Pat.Nr.52/ SDI=34) hatte ebenfalls auffällige Angaben über ihr Schmeckvermögen gemacht. So berichtete sie, dass sie seit der Therapie Probleme beim Schmecken und Identifizieren von Lebensmitteln hat (sie gab vor allem an, verschiedene Marmeladensorten nicht differenzieren zu können). Bei dem Schmecktest lag ihre Erkennungsschwelle für die Qualität ‚sauer‘ höher als im Durchschnitt (Fehler für Qualität ‚sauer‘ F=4). Die Werte für die anderen Qualitäten lagen im Normbereich. Mit einer Gesamtfehleranzahl von F=7 im Schmecktest gehörte sie zu den 3 Chemotherapiepatienten mit einer Hypogeusie.

Ein 13 jähriger Leukämiepatient (Nr.48) mit einem SDI von 21,25 (moderate Hyposmie) gab laut seines Fragebogens keine Probleme beim Riechen an. Er machte keine entsprechenden Angaben über Auswirkungen der Hyposmie auf sein tägliches,

gesellschaftliches und familiäres Leben. Jedoch beschrieb er sein Schmeckvermögen als gestört, obwohl sein Schmecktestergebnis ( $F=3$ ) im Normbereich lag. Der Patient konnte sich noch an deutliche Schmeckstörungen nach der Knochenmarktransplantation während der Chemotherapie erinnern und vermerkte, dass ‚alles teilweise nach gar nichts oder annähernd gleich geschmeckt hat‘.

17 Leukämiepatienten gaben an, dass allein der Gedanke an die zurückliegende Chemotherapie Übelkeit in ihnen auslöst. 11 von 30 Patienten berichteten sogar, dass sie manche Gerichte (z.B. Spaghetti Bolognese, Kartoffelsuppe, Fischfilet mit Reis) seit der Chemotherapie nicht mehr oder weniger gerne essen als vor der Therapie. Die Begründung lag hier immer bei der Assoziation des Essens mit der Chemotherapie. 13 Patienten der Leukämiegruppe gaben weiterhin an, dass ihnen übel wird, wenn sie ‚Krankenhausessen‘ sehen oder riechen. Auch sechs Probanden der Kontrollgruppe machten diese Angabe. Die Aussage ‚Ich esse öfter nur um satt zu werden und nicht weil es mir schmeckt‘, bewerteten 2 Teilnehmer der Kontrollgruppe mit ‚trifft zu und trifft weitgehend zu‘. Bei der Leukämiegruppe waren es sieben Patienten.

13 Patienten gaben an, während der Therapie weder an Riech- noch an Schmeckproblemen gelitten zu haben. 12 Patienten konnten sich an die zurückliegende Therapie nicht mehr erinnern. Fünf Personen bemerkten während der Chemotherapie Schmeckveränderungen und beschrieben diese als ‚metallischen Nebengeschmack‘. Diese Veränderung trat jedoch nach dem Therapieende nicht mehr auf. Weiterhin gab ein Patient an, seit der Chemotherapie Probleme beim Hören zu haben und sehr empfindlich auf laute Geräusche (Pfeifgeräusche, Topfklirren, Ausräumen des Geschirrspülers) zu reagieren.

Anhand der Antworten der Leukämiepatienten und dem Vergleich mit den Antworten der Probanden der Kontrollgruppe ist nach dieser Untersuchung zu erkennen, dass die Chemotherapie mehr qualitative und psychische Narben als quantitative Veränderungen des Riech- und Schmecksystems nach sich zog.

## 5 Diskussion

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob eine Chemotherapie bei Leukämieerkrankten im Kindes- und Jugendalter bleibende Riech- und Schmeckveränderungen verursacht. Die bisherige wissenschaftliche Studienlage zu tatsächlichen Veränderungen von Riech- und Schmecksensorik während und nach Chemotherapie ist sehr unterschiedlich und zum Teil widersprüchlich. Diese Aussage wird von einer neuen Untersuchung von Gamper et al. gestützt, in der angemerkt wird, dass trotz der anhaltenden Auseinandersetzung mit der Thematik der Riech- und Schmeckstörungen noch nicht genügend aussagekräftige Studien über Nebenwirkungen von Chemotherapien auf die chemischen Sinne und die Lebensqualität vorhanden sind [104].

Ovesen et al. [105] fanden bei einer Untersuchung von 51 Krebspatienten (Lungenkrebs, Brustkrebs) im Vergleich zu 29 gesunden Probanden keine signifikante Veränderung der Riechschwelle für Phenyl-Methyl-Ethyl-Carbinol unter Zytostatikatherapie. Mittels Elektrogustometrie konnte festgestellt werden, dass die Reizschwellen für den elektrischen Geschmack bei den Krebspatienten höher waren als bei gesunden Menschen. Yakirevitch et al. konnten nur bei einem von 21 Patienten, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben, durch den ‚Sniffin- Stick- Test‘ eine Riechminderung feststellen. Neun dieser Patienten wiesen Hörschäden auf [106]. Auch Einarsson et al. beschreiben bleibende Hörschäden bei Patienten, die in ihrer Kindheit eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten haben [107]. Just et al. beschreiben in einem Vergleich zwischen Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region und gesunden Personen Störungen des Schmeckvermögens nach Radiochemotherapie [87]. Dies bestätigt auch eine aktuelle Untersuchung von McLaughlin. Es wird beschrieben, dass auch lange nach verschiedenen Therapien von unterschiedlichen Kopf-Hals-Tumoren, 85 von 92 Patienten unter Schmeckstörungen (getestet mit Schmecklösungen in verschiedenen Konzentrationen für die Qualitäten: süß, sauer, salzig, bitter) leiden [108]. Eine weitere Studie von Steinbach und Hummel [34] an Patientinnen mit Mammakarzinom und anderen gynäkologischen Tumoren wies eine signifikante Reduktion des Riech- und Schmeckvermögens unter Chemotherapie nach. Diese Störungen regenerierten sich jedoch innerhalb von 3 Monaten nach der Chemotherapie. Bei einer Untersuchung von 69 Brustkrebspatienten wurden keine signifikanten Unterschiede der Riechsensorenik (‚Sniffin Sticks‘) eruiert. Bei dem Schmecktest (‚Taste Strips‘) konnte nur für die Qualität ‚sauer‘ ein niedrigerer Wert bei den Krebspatienten im Vergleich zu den Gesunden festgestellt werden [109]. In der Studie ‚Self-reportet taste

and smell changes during chemotherapy' erklären Bernhardson et al. [86], dass 75% der Chemotherapiepatienten (518 Patienten mit verschiedenen Chemotherapien) über Riech- und Schmeckstörungen unter der Therapie klagen. Vor allem weibliche und jüngere Personen sind davon betroffen. Zusätzlich beschreiben diese auch Nebenwirkungen wie Mundschleimhautprobleme, Übelkeit, Appetitverlust und Depressionen. Mattsson et al. [110] führen in einer Untersuchung von Knochenmarktransplantierten Patienten an, dass diese unmittelbar nach der Transplantation unter einer Hypogeusie aller vier Schmeckqualitäten litten. Das Schmeckvermögen dieser Patienten normalisierte sich jedoch innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach der Knochenmarktransplantation. Ebenso wurde eine Gruppe von 10 Patienten getestet, deren KMT schon 2 bis 5 Jahre zurück lag. Die Erkennungsschwellen für die Geschmacksrichtungen lagen bei diesen im Normbereich. Nach einer Studie von Barale et al. wird gezeigt, dass es nach einer Knochenmarktransplantation bei leukämieerkrankten Kindern (Chemotherapie nicht näher definiert) nur zu minimalen Riechminderungen kommt [111].

### **5.1 Studienteilnehmer**

Die 30 Leukämiepatienten wurden aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Halle/Saale rekrutiert. Dort erschienen sie regelmäßig zur Nachsorgeuntersuchung und wurden so auf die Studie aufmerksam gemacht. Alle Patienten waren in kompletter Remission und gesundheitlich in der Lage an der Untersuchung teilzunehmen. Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt und haben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben. Keiner der Patienten hatte aktuelle gesundheitliche Beschwerden. Die 30 Probanden der Kontrollgruppe wurden zufällig über Aushänge rekrutiert. Auch von diesen Studienteilnehmern waren alle gesundheitlich in der Lage, an der Untersuchung teilzunehmen. Aktuelle Infektionen der oberen Atemwege, die den Riech- und Schmecktest negativ beeinflussen könnten, lagen bei keiner Person vor. Die zu vergleichenden Gruppen hatten ähnliche Teilnehmerzahlen an männlichen sowie weiblichen Probanden (Leukämiepatienten: männlich n=13/ weiblich n=17; Kontrollgruppe: männlich n=16/ weiblich n=14). Auch das Alter der zu Untersuchenden lag nahe beieinander (Leukämiepatienten: 11-27 Jahre, Mittelwert: 16,7 Jahre / Kontrollgruppe: 11-25 Jahre, Mittelwert: 19,2 Jahre) und erfüllt somit gute Voraussetzungen für einen alters- und geschlechtsspezifischen Vergleich denn mit

fortschreitendem Alter findet sich auch immer häufiger ein natürlicher Riech- und Schmeckverlust [112,113]. Schon Doty beschrieb 1984, dass das Riechvermögen mit dem Alter abnimmt und dass Frauen in jedem Lebensalter besser riechen können als Männer [114]. Auch Murphy et al. haben in einer Studie über 2400 Personen festgestellt, dass die Prävalenz zu Riechstörungen bei Personen im Alter von 53 bis 59 Jahren mit 6,1% deutlich niedriger liegt als bei 80 bis 97jährigen mit 62,5 % [115]. Ebenso evaluierte Pfetzing einen signifikanten Rückgang der Riechleistung mit fortschreitendem Alter [116]. Auch laut Studien von Mackay-Sim et al. [117] und Hummel et al. [102] wurde beschrieben, dass ab einem Alter von 65 bzw. 55 Jahren ein deutlicher Rückgang des Riechvermögens zu verzeichnen ist. Der geringe Altersunterschied unserer jungen Patienten und Probanden (die Altersspanne der Untersuchten unserer Studie liegt bei 11 bis 27 Jahren) bildet eine gute Voraussetzung für vergleichende Untersuchungen, wenn man davon ausgeht, dass die Personen dieser Altersklassen ähnlich gute Leistungen des Riech- und Schmeckvermögens vorzeigen.

### **5.2 Diskussion der Ergebnisse des Riechtests**

Um optimale Bedingungen zu gewährleisten und eine angemessene Atmosphäre zu schaffen, fand der Riechtest in einem großen, hellen, ruhigen und gut belüfteten Raum statt. Für den Test des Riechsinnens bieten sich die Sniffin' Sticks durchaus an. Sie fanden auch schon in anderen Studien Anwendung und bestätigten auch dort ihre gute und validierte Untersuchungsform [118].

Die Spanne der SDI-Werte der Leukämiegruppe beläuft sich, mit Ausnahme des ‚Ausreißers‘ (SDI= 21,25), von 28 bis 44,5. Die Spanne der Kontrollgruppe war mit den Werten von 32 bis 44 etwas weniger gestreut, aber grundsätzlich in einem ähnlichen Bereich. Die Häufigkeitsverteilung (95% KI: KG 35,09 - 37,23 / LG 33,54 - 36,85) und der Mittelwert (Normalverteilungskurve) liegen nahe beieinander. Im statistischen Vergleich (t-Test) beider Testgruppen besteht kein signifikanter Unterschied im Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest. Sämtliche Mittelwerte dieser Tests liegen bei der Leukämiegruppe unter den Werten der Kontrollgruppe. Aber wie schon erwähnt, sind diese Unterschiede nur minimal und liegen unter Altersnorm im normosmischen Bereich. Der Leukämiepatient mit dem SDI von 21,25 (S=6,25 D=7 I=8) schätzte seine Riechleistung deutlich besser ein als die ermittelte Quantitative. Bemerkenswert ist jedoch, dass dieser seine Schmeckleistung schlechter bewertete als

das eruierte quantitative Schmeckvermögen. Hier beschrieb er, dass er süße Speisen nicht so intensiv schmeckt und Schokolade eher neutral als süß schmeckt.

Hummel und Heckmann [119] beschreiben, dass Schmeckstörungen seltener beobachtet werden als Riechstörungen und dass die qualitativen Schmeckstörungen häufiger beklagt werden als die quantitativen. Damit wird aber auch gezeigt, dass Riechen und Schmecken nicht getrennt voneinander zu betrachten sind und sich der Geschmack und der Geruch gegenseitig bedingen [11].

Der Patient mit dem SDI von 21,25 wies weder pathologische Befunde im Nasen- noch im Mund/Rachenraum vor. Er hatte zum Untersuchungszeitpunkt weder eine Allergie noch eine Erkältung. Die Therapie liegt 2 Jahre zurück. Er und noch 2 weitere Patienten der Leukämiegruppe erhielten im Zuge der Therapie eine Stammzelltransplantation. Nach einer neuen Studie von Cohen et al. [120] ist eine Leistungsminderung der chemischen Sinne nach einer SZT beobachtbar. Dies wurde durch einen Identifikationstest für das Riechen und einen Schmecktest mittels Schmecklösungen nachgewiesen. Jedoch regenerieren sich auch diese Leistungsminderungen wieder nach etwa 2 Monaten. Die SZT dieses Patienten liegt schon über 2 Jahre zurück. Man könnte vermuten, dass die Regeneration des Riechvermögens dieses Patienten nach der SZT eventuell nicht vollständig verlief oder noch im Prozess ist. Die Ergebnisse der beiden anderen Knochenmarktransplantierten Patienten (Pat. Nr. 36 und Nr. 54) liegen jeweils ohne große Abweichung vom Mittelwert im Normbereich. Der Patient hat aber am Untersuchungstag einen etwas müden Eindruck gemacht. Es liegt nahe, dass sich durch die Müdigkeit und die dadurch bedingte mangelnde Konzentration negative Auswirkungen auf den Test ergaben. Eine erneute Durchführung dieses Tests würde zeigen, ob tatsächlich eine Hyposmie vorliegt oder ob diese Ergebnisse nur der ‚Tagesform‘ des jungen Probanden geschuldet waren.

Die mittlere Differenz 95% KI der SDI-Werte beider Gruppen (LG, KG) beträgt nur 0,97 bei einem Signifikanzwert von  $p=0,319$  und ist damit nach statistischer Auswertung nicht bedeutend unterschiedlich. Unsere Kontrollgruppe erreichte einen SDI-Mittelwert von 36,16 und die Leukämiegruppe 35,19. Vergleicht man diese Werte mit den in der Literatur angegebenen Normwerten, so liegen diese absolut im normosmischen Bereich. Unsere Normwerte richten sich nach Hummel [102], wobei die Grenze zur Normosmie bei Jugendlichen bis zu einem Alter von 15 Jahren bei einem SDI-Wert von 24,5 liegt. Ab 15-35 Jahren liegt die Grenze bei einem SDI Wert von 30,3. Diese Grenzwerte schwanken in der Literatur kaum. Hähner und Welge-Lüssen definieren die Grenze zur Normosmie generell ab einem SDI von 30 [121]. Auch Waldfahrer [32] definiert die Grenze zur Normosmie ab Werten  $>30$ . Jedoch verweist auch er auf genauere

Definitionen von Hummel. Wolfensberger legt die Grenze zur Normosmie auf einen SDI von 29,5 fest [118]. In einer Statistik von Renner B. (Erlangen-Nürnberg) [122] wurde eine Patientengruppe (n=50) untersucht, die mit unterschiedlichen Beschwerden die Umweltambulanzen von Aachen, Berlin, Freiburg und Gießen im Jahr 2000 aufsuchten. Bei dieser Gruppe lag der SDI- Mittelwert bei 34,5 und somit noch unter unseren Mittelwerten, aber dennoch im Normbereich. In einer Untersuchung von Bojanowski wird bei Normosmikern ein SDI-Mittelwert von 33,8 angegeben [123]. Die Riechleistung von Blinden gegenüber Sehenden wurde in einer Studie von Damm et al. getestet. Blinde rochen nicht oder nur wenig besser als Sehende. Auch ihr SDI- Mittelwert lag bei 36,5 [124]. In einer weiteren Studie wurde das Riech- und Schmeckvermögen von 30 Gesunden und 30 MS Patienten evaluiert [125]. Hier lag der SDI-Durchschnittswert der Kontrollgruppe bei 34,5.

Mit SDI-Gesamtwerten von 32 bis 44 weist von den Probanden unserer Kontrollgruppe niemand eine Hyposmie auf. Aus der Leukämiegruppe stammt nur ein Patient mit dem SDI von 21,25, welcher eine moderate Hyposmie beschreibt.

Laut den oben genannten Literatur-und Normwerten kann man unsere Testergebnisse der Kontrollgruppe und der Leukämiegruppe als durchaus aussagekräftig bestätigen. Die SDI-Werte der Leukämiegruppe ordnen sich dementsprechend ein und liegen damit, mit Ausnahme des Pat. Nr. 48, auch absolut im Normbereich. Unterstrichen werden die positiven Ergebnisse der Leukämiegruppe durch den guten körperlichen Allgemeinzustand der Patienten. Es lässt vermuten, dass sich keine chemotherapeutischen Narben bezüglich der chemischen Sinne manifestiert haben. Es wäre interessant zu wissen gewesen, wie die eigentliche Riech- und Schmeckleistung der Patienten vor, während und genau nach der Chemotherapie war. Das könnte eventuelle Veränderungen besser darstellen und nachvollziehen lassen. Leider gibt es in der Literatur keine vergleichbaren SDI-Werte einer Leukämiegruppe. Wir können aber davon ausgehen, dass die guten allgemeinen Heilungschancen der Leukämie und die Regenerationsfähigkeit der Nasenschleimhaut sowie die erwähnte Literatur, die zwar Riech- und Schmeckminderungen während und kurz nach der Therapie erläutert, aber bisher keine Langzeitschäden der chemischen Sinne beschreibt, die Ergebnisse unserer Studie unterstreichen und bestätigen.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse des Schmecktests**

Der Schmecktest wurde direkt nach dem Riechtest im selben Raum durchgeführt. Nach den Mittelwerten der Ergebnisse der einzelnen Geschmacksqualitäten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Testgruppen festgestellt werden. Die Durchschnittswerte für bitter und salzig sind in beiden Gruppen sehr ähnlich (KG/LG bitter: 0,43/0,40  $p=0,891$ ; salzig: 0,13/0,23  $p=0,475$ ). Etwas deutlicher fallen die Unterschiede bei den Qualitäten ‚süß‘ und ‚sauer‘ auf. Hier kann man von einer tendenziellen Signifikanz sprechen (KG/LG süß: 0,87/1,37  $p=0,084$ ; sauer: 0,40/0,83  $p=0,068$ ). Erkennbar ist dies auch daran, dass 50% der KG die Startkonzentration der süßen Lösung geschmeckt haben. Bei der LG waren es nur 30%. Ebenso haben über 73% der KG die saure Startlösung identifiziert. Dem gegenüber waren es bei der LG nur 50%. Die Qualität ‚salzig‘ wurde von beiden Gruppen am besten erkannt. Hier hätte man eigentlich erwartet, dass der Geschmack ‚bitter‘, welcher in der Natur als Hinweis auf Gefahr (z.B. Gifte) gilt, am besten erkannt wird. Evolutionsbiologisch wird vermutet, dass eine vorrangig ablehnende Programmierung des menschlichen Schmecksystems gegen diese Geschmacksrichtung vorliegt [126]. In der KG wurde die Qualität ‚sauer‘ sogar noch besser als ‚bitter‘ erkannt. Am schlechtesten wurde in beiden Gruppen die Geschmacksqualität ‚süß‘ erkannt (siehe Tab. 19). Es haben in der KG 13 Probanden ein bis zwei Fehler bei der Erkennung dieser Qualität gemacht. In der LG waren es sogar 15 Patienten, die bis zu zwei Fehler machten.

Von den fünf Personen, die nach unserem Test eine Hypogeusie aufwiesen (Pat Nr. 16, 27, 35, 40, 52), liegen drei mit ihren Werten nur leicht außerhalb des Normbereichs. Ein Proband der KG lag mit einer Gesamtfehlerzahl von 9 deutlich außerhalb des Normbereichs. Auch ein Patient der LG wies mit 10 Fehlern ein vergleichsweise schlechtes Ergebnis vor. Jedoch sind alle diese Patienten normosmisch. Die weiblichen Patienten der LG haben nur minimal niedrigere Erkennungsschwellen für alle Qualitäten (süß  $p=0,709$ / sauer  $p=0,955$ / bitter  $p=0,344$ / salzig  $p=0,540$ ). So können wir einen geschlechtsspezifischen Unterschied ausschließen. Wie schon bei den Ergebnissen dargestellt, besteht auch kein altersspezifischer Unterschied. Wahrscheinlich haben die Chemotherapeutika keine langanhaltenden Auswirkungen auf Mund- und Nasenschleimhaut. Es ist auch möglich, dass die Regeneration der MSH/ NSH mit den integrierten Riech- und Schmecksensoren sich innerhalb weniger Wochen bis Monate vollzogen hat. Hier wäre, wie auch beim Riechtest, durchaus interessant zu wissen gewesen, wie die Schmeckleistung der Patienten vor, während und kurz nach Therapie war. Alternativ hätte man zur Untersuchung des Schmeckvermögens einen anderen

Test, wie die ‚Taste-Strips‘ oder die Elektrogustometrie, welche in verschiedenen Studien Anwendung fanden [127,128], nutzen können.

Auffällig war der Vergleich zwischen ‚nie Alkoholkonsumenten‘ und ‚gelegentlich Alkoholkonsumenten‘ der LG. Bis auf die Qualität ‚süß‘ haben die ‚gelegentlich Konsumenten‘ schlechtere Ergebnisse, d.h. höhere Erkennungsschwellen gezeigt. Der deutlichste Unterschied bestand hier bei der Qualität ‚sauer‘ mit  $p=0,035$ . Man kann nur vermuten, ob die Differenzen chemotherapiebedingt sind, denn in der KG weisen die ‚nie Alkoholkonsumenten‘ bei den Qualitäten ‚süß‘, ‚sauer‘ und ‚bitter‘ jeweils leicht höhere Erkennungsschwellen als die ‚gelegentlich Alkoholkonsumenten‘ auf. Die zum Teil schweren Folgen von stetigem Alkoholkonsum sind allgemein bekannt. Ob der gelegentliche Konsum bei vorbelasteten, leukämietherapierten Patienten direkte Auswirkungen auf die Schmecksensorik hat, kann an dieser Stelle nur als Annahme formuliert werden. Durch die geringe Anzahl dieser Probanden ( $n=21$  für ‚gelegentlich Konsumenten‘ und  $n=9$  für ‚nie Konsumenten‘) ergeben sich für diesen Vergleich keine optimalen Bedingungen. Außerdem machen Menschen bei ärztlichen Anamnesen aus psychologischen Gründen oft unwahrheitsgemäße Aussagen bezüglich ihres tatsächlichen Alkoholkonsums und geben eine zu niedrige Menge an. Grund dafür ist meist die Scham, denn man gilt in der Gesellschaft ab dem täglichen Genuss von 1-2 Bier als Alkoholiker. Tatsächlich ist die schädliche Menge von reinem Alkohol abhängig vom Geschlecht und vom Habitus der Person (Grenzwerte von 20g bis 60g reiner Alkohol pro Tag) [129]. Darum kann die Angabe ‚gelegentlicher Konsum‘ hier nicht exakt definiert werden.

Wenn man die Korrelation zwischen dem SDI-Wert und der Gesamtfehlerzahl betrachtet, hätte man vermuten können, dass die Patienten und Probanden mit niedrigem SDI-Wert bei dem Schmecktest auch eine höhere Gesamtfehlerzahl zeigen. Das Riechen und Schmecken im System zusammenhängen wurde schon erwähnt, jedoch treten nach unserer Untersuchung bei den Studienteilnehmern mit Hyposmien und Hypogeusien diese Verringerungen jeweils eher isoliert auf. Beispielsweise hat der Patient mit dem SDI von 21,25 beim Schmecktest nur 3 Gesamtfehler gemacht. Und der Leukämiepatient mit den 10 Gesamtfehlern im Schmecktest hatte bei einem Alter von 14 Jahren einen SDI von 31,75. Dies entspricht nach unserer Einteilung einer Normosmie. Ebenso wurden gleiche SDI-Werte bei unterschiedlichen Gesamtfehlerzahlen beim Schmecktest und unterschiedliche SDI-Werte bei ähnlichen und gleichen Ergebnissen des Schmecktests eruiert. Somit zeigt diese Korrelation keine Signifikanz.

#### **5.4 Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens**

Alle 30 Probanden der Kontrollgruppe schätzten ihre Riech- und Schmeckleistung als absolut normal ein. 28 von 30 Leukämiepatienten schätzten ihre momentanen Leistungen der chemischen Sinne ebenso als normal ein. Von den zwei anderen Leukämiepatienten beschrieb ein 13 jähriger Patient (Nr. 50/ SDI 33/ F=4) aktuelle Riechprobleme und eine 12 jährige Patientin (Nr.52/ SDI 34/ F=7) aktuelle Schmeckprobleme. Trotz der erhöhten Erkennungsschwelle für die Qualität ‚sauer‘ bei der 12 jährigen Patientin, liegt es nach den Angaben im Fragebogen nahe, dass es sich hier zusätzlich zu der quantitativen Störung um eine qualitative Störung handeln könnte. Hummel und Welge-Lüssen beschreiben, dass qualitative Schmeckstörungen, mit dem typischen ‚metallischen Geschmack‘ häufiger Vorkommen als quantitative Schmeckstörungen [37]. Dieser metallische Geschmack wurde auch von 5 unserer Leukämiepatienten während der Therapie erwähnt.

Der 13 jährige Patient (Nr.50) beschreibt, dass durch sein Riechproblem die Genussfähigkeit eingeschränkt ist. Nach einer Analyse von Johansson et al. wurde evaluiert, dass Hodentumorpatienten unter anderem über den veränderten Geruch von Lebensmitteln berichten [130]. Obwohl quantitative Riechstörungen laut literarischen Angaben öfter vorkommen als qualitative [26,27], könnte die Chemotherapie bei diesem jungen Patienten Auswirkungen auf das Riechsystem gezeigt haben.

Wie schon im Ergebnisteil beschrieben, sind die Häufigkeiten der gegebenen Antworten bezüglich der Lebensqualität sehr ähnlich. Viele Leukämiepatienten berichten über Übelkeit, wenn sie an die Therapie zurück denken. Auch dass sie manche Gerichte seit der Therapie weniger gerne essen, ist nicht spezifisch für die Leukämietherapie, sondern tritt fast bei allen Patienten auf, die krebsbedingt eine chemotherapeutische Behandlung, vor allem im Kindes- und Jugendalter, bekommen haben [131]. Wickham et al. [132] beschreiben diese Situation in einer Studie, nach der vor allem Änderungen des Schmeckvermögens, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen während und nach der Chemotherapie Auswirkungen auf die Lebensqualität der Personen zeigen. Dieses Problem wird dadurch verursacht, dass die Patienten gewisse Nahrungsmittel, Gerichte oder Gerüche mit der Therapie assoziieren und dadurch eine psychisch bedingte Anorexie oder gar eine Nausea auftritt. Dieser Zustand kann natürlich starke Auswirkungen auf die Lebensqualität haben. Es berichten 6 Patienten, dass ihnen bei dem Gedanken an die zurückliegende Therapie übel wird, genauso wie 11 Patienten berichten, dass ihnen bei dem Geruch oder dem Anblick von ‚Krankenhausessen‘ schlecht wird. Jedoch hat dies laut den weiteren Antworten auf dem

Fragebogen keine weiteren Folgen auf das alltägliche Leben (z.B. Freunde treffen, in ein Restaurant gehen...). So haben laut unseres Fragebogens nur 2 Patienten (Nr. 50 und Nr.52) qualitative Störungen des Riech- und Schmecksinnes angegeben. Eine von ihnen wies auch eine signifikante quantitative Minderung des Schmeckvermögens auf (Patient Nr. 52). Studien, die quantitativ nachgewiesene anosmische und hyposmische Patienten, wie z.B. Neuland et al. [133] oder Smeets et al. [134] untersuchten, zeigen Einschränkungen der Lebensqualität der Befragten. Somit wird bestätigt, dass Patienten (wie Patient Nr. 52) die tatsächlich und nachweisbar hyposmisch (qualitativ und quantitativ) sind, auch unter Einschränkungen der Lebensqualität leiden.

Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass basierend auf dieser Stichprobe von 30 Leukämiepatienten im Vergleich mit den 30 Probanden der Kontrollgruppe, die hier untersuchte Chemotherapie im Kindes- und Jugendalter keine Spätfolgen für das Riechvermögen aufweist. Auch das Schmeckvermögen zeigt im Vergleich keine chemotherapeutischen Narben. Dennoch waren die Therapien der Leukämiepatienten mit einer schwierigen und sehr belastenden Zeit für die Betroffenen verbunden. So dass man die teilweise resultierenden psychische Narben durchaus nachvollziehen kann.

### **5.5 Ausblick**

Wie schon einige Autoren belegt haben, zeigen viele Studien Einfluss auf das Riech- und Schmeckvermögen der Patienten unter Chemotherapie. Unmittelbar damit sind auch negative Auswirkungen auf die Lebensqualität verbunden. Dennoch ist die aktuelle Studienlage unklar, denn es gibt kaum eindeutige, aussagekräftige und klare Untersuchungen, die sich malignomspezifisch auf das Verhalten von Riech- und Schmecksensorik über einen längeren Zeitraum (d.h. vor, während, kurz nach und lange nach Chemotherapie) mit einer repräsentativen Patientenzahl beziehen. Solche Studien durchzuführen bedarf sehr viel Planung und Zeitaufwand, denn die Betreuung von Krebspatienten muss interdisziplinär sehr intensiv, äußerst sorgfältig und langandauernd geführt werden. Demzufolge müssen noch weitere Untersuchungen nach diesem Schema für spezielle Tumorthapien erfolgen, um weitere wissenschaftliche Ergebnisse zu erzielen.

## 6 Zusammenfassung

Die Behandlung von Krebserkrankungen durch eine Chemotherapie führt bei vielen Patienten zu unangenehmen Nebenwirkungen wie z.B.: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Verlust an Lebensqualität. Ein Großteil berichtet über Veränderungen des Riech- und Schmeckvermögens.

In dieser Studie wurden Leukämiepatienten nach Chemotherapie und gesunde Probanden auf ihr qualitatives und quantitatives Riech- und Schmeckvermögen getestet und miteinander verglichen. Zusätzlich wurden mittels eines Fragebogens Auswirkungen der eventuell chemotherapiebedingten Riech- und Schmeckstörungen auf die Lebensqualität evaluiert.

Es wurden im Zeitraum von 2010 bis 2012 insgesamt 60 Patienten und Probanden im Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik für Hals- Nasen Ohren- Heilkunde Kopf- und Hals- Chirurgie untersucht. An der Untersuchung haben 17 weibliche und 13 männliche Leukämiepatienten (Lebensalter: MW 16,7 Jahre, min. 11 Jahre, max. 27 Jahre) nach Chemotherapie (Latenz: MW: 5,3 Jahre, min. 1Jahr, max. 12 Jahre) sowie 14 weibliche und 16 männliche gesunde Probanden (Lebensalter: MW: 19,2 Jahre, min 11 Jahre, max. 25 Jahre) teilgenommen.

Das Riechvermögen wurde mit Hilfe von „Riechstiften- Sniffin Stick`s“ (SDI-Test) getestet. Bei dem Schmeckvermögen wurden die regionalen Gesamterkennungsschwellen der vier Schmeckqualitäten süß, sauer, salzig und bitter mittels Schmecklösungen bestimmt. Der Fragebogen erfasste die Antworten der Patienten auf Fragen und Aussagen, welche die Auswirkungen von Riech- und Schmeckstörungen auf das alltägliche Leben darstellen sollen.

Nach der statistischen Analyse mittels des t-Tests (p-Werte) und der Auswertung der Konfidenzintervalle 95% konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Leukämiegruppe festgestellt werden. Es gab weder signifikante alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede im SDI- Test, noch bei der Gesamterkennungsschwelle jeder einzelnen Schmeckqualität. Von den 60 Untersuchten wies nur ein Leukämiepatient eine quantitative Hyposmie auf. Alle anderen waren normosmisch. Insgesamt gab es fünf Personen mit einer quantitativen Hypogeusie. Davon stammten zwei aus der Kontrollgruppe und drei aus der Leukämiegruppe. Einer dieser drei Leukämiepatienten schätzte sein Schmeckvermögen auch subjektiv als vermindert ein.

Zwei Patienten der Leukämiegruppe machten bei dem Fragebogen Angaben, die sich qualitativ als Riech- und Schmeckstörung darstellen und Auswirkungen auf das tägliche

## Zusammenfassung

---

Leben beschreiben. Jedoch hatte nur einer dieser Patienten eine quantitativ nachweisbare Hypogeusie.

Diese Riech- und Schmeckverminderungen sind bei den Patienten nicht zusammen, sondern isoliert voneinander aufgetreten.

Ferner besteht keine signifikante Beziehung zwischen Riech- und Schmeckvermögen der Patienten. Jedoch beklagen 17 Leukämiepatienten, dass allein der Gedanke an die zurückliegende Chemotherapie Übelkeit in ihnen auslöst. Weiterhin gaben 13 Patienten an, dass ihnen übel wird, wenn sie ‚Krankenhausessen‘ sehen oder riechen und 11 von ihnen essen sogar manche Gerichte seit der Chemotherapie weniger gerne oder gar nicht mehr, weil sie die Therapie damit assoziieren.

Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass basierend auf der hier untersuchten Stichprobe von 30 Patienten die Chemotherapie bei Leukämieerkrankten im Kindes- und Jugendalter keine Spätfolgen für das Riechvermögen aufweist. Auch das Schmeckvermögen zeigt keine chemotherapeutischen Folgen. Nach der Auswertung des Fragebogens wurde deutlich, dass die Chemotherapie mehr psychische Narben hinterlässt, die Auswirkungen auf die Lebensqualität haben.

## 7 Referenzen

### 7.1 *Abbildungsverzeichnis*

Abb. 1: Transnasaler und retronasaler Weg der Duftstoffe [21] .....	3
Abb. 2: Geschmacksknospen auf der Zunge [40] .....	6
Abb. 3: Krebsneuerkrankungen im Kindesalter modifiziert nach [57] .....	10
Abb. 4: Unterschiedliche Wirkung der Zytostatika auf den Zellzyklus [76] .....	17
Abb. 5: Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik (Foto: Rosenheim) .....	25
Abb. 6: Schmeklösungen (Foto,Rosenheim) .....	28
Abb. 7: Beziehung zwischen Lebensalter und Schmeckverlust [103] .....	30
Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der SDI-Werte der Leukämiepatienten bei n=30.....	33
Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der SDI-Werte der Kontrollgruppe bei n=30.....	35
Abb. 10: SDI-Score Vergleich Kontrollgruppe/Leukämiegruppe .....	36
Abb. 11: SDI-Werte Vergleich Leukämiepatienten / Kontrollgruppe .....	37
Abb. 12: Streuung der Einzelwerte im SDI-Test .....	38
Abb. 13: geschlechtsspezifischer Unterschied SDI in der Leukämiegruppe.....	39
Abb. 14: Korrelation SDI/Alter .....	40
Abb. 15: Mittelwerte der Erkennungsschwelle im Schmecktest .....	45
Abb. 16: Korrelation SDI/Gesamtfehler Schmecktest bei n=60.....	50

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung von Riechstörungen modifiziert nach Hummel [26] .....	4
Tab. 2: Klassifikation der Riechstörungen modifiziert nach [26].....	5
Tab. 3: Einteilung der Schmeckstörungen modifiziert nach [42] .....	7
Tab. 4: Therapiephasen der akuten lymphatischen Leukämie modifiziert nach [62] ....	13
Tab. 5: Zytostatika und spezielle Nebenwirkungen nach [75,76] .....	19
Tab. 6: Qualitative und quantitative Beurteilung der chemischen Sinne.....	23
Tab. 7: Normwerte des SDI mit Einteilung nach [102] .....	27
Tab. 8: Konzentrationen der Schmecklösungen .....	28
Tab. 9: Abfolge Schmecktest.....	29
Tab. 10: Häufigkeiten SDI-Werte Leukämiegruppe bei n=30 .....	32
Tab. 11: Häufigkeiten SDI-Werte Kontrollgruppe bei n=30 .....	34
Tab. 12: Ergebnisse Riechtest LG geschlechtsspezifisch.....	39
Tab. 13: Ergebnisse Riechtest KG geschlechtsspezifisch .....	40
Tab. 14: altersspezifischer Vergleich der LG mit MW und 95% KI .....	41
Tab. 15: Vergleich nach Nasenraumbefund der LG mit MW und 95% KI.....	42
Tab. 16: Riechtest der LG - Vergleich Patienten mit und ohne Allergie.....	42
Tab. 17: Riechtest der LG nach Alkoholkonsum.....	43
Tab. 18: Fehlerhäufigkeiten beim Schmecktest .....	44
Tab. 19: Vergleich KG/LG im Schmecktest .....	45
Tab. 20: Erkennungsschwellen der Schmeckqualitäten der Leukämiegruppe .....	46
Tab. 21: Erkennungsschwellen der Schmeckqualitäten der Kontrollgruppe.....	47
Tab. 22: altersspezifischer Vergleich der LG im Schmecktest .....	47
Tab. 23: Vergleich nach Nasenraumbefund der LG beim Schmecktest.....	48
Tab. 24: Gruppenstatistik Alkoholkonsum Leukämiegruppe .....	48
Tab. 25: Vergleich der LG im Schmecktest nach Allergie .....	49

### 7.3 Literaturverzeichnis

- [1] Stuck BA (2010) Riechen und Schmecken- die chemischen Sinne. HNO 58:643.
- [2] Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr.(1991) Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117:519-28.
- [3] Blomqvist EH, Brämerson A, Stjärne P, Nordin S (2004) Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. Rhinology 42:189-94.
- [4] Hummel T, Nordin S (2005) Olfactory disorders and their consequences for quality of life. Acta Otolaryngol 125: 116-21.
- [5] Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER (2001) Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 127:497-503.
- [6] Santos PS, Schinemann JA, Gabardo J, Bicalho Mda G (2005) New evidence that the MHC influences odor perception in humans: a study with 58 Southern Brazilian students. Horm Behav 47:384-8.
- [7] Gutjahr G: Markenpsychologie. Gabler, Wiesbaden, 2011, S. 171-180.
- [8] Legrum W: Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft. Vieweg & Teubner, Wiesbaden, 2011, S. 117.
- [9] Lawless H: Effects of Odors on Mood and Behavior: Aromatherapy and Related Effects. In: Laing DG, Doty RL, Breipohl W (eds) The human sense of smell. 1991, Springer, Berlin New York, pp. 361-386.
- [10] Geyer S: Essen und Kochen im Alltag. In: Brunner KM, Geyer S, Jelenko M, Weiss W, Astleithner F, Ernährungsalltag im Wandel, Springer, Wien New York, 2007, S. 61-81.
- [11] Daubländer M, Kretschmar B, Kämmerer PW (2012) Repetitorium, Riech- und Schmeckstörungen. ZM- Zahnärztliche Mitteilungen 21:62-69.
- [12] Heckel M, Rester D, Seeberger B (2011) Bedeutung von Geruch und Geschmack im Lebensverlauf. HeilberufeScience 3:103-109.
- [13] Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink KB, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Lüssen A (2004) Riechstörungen. HNO 52:679-684.

## Referenzen

---

- [14] Wollmer E, Neubauer A (2011) Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie. *Der Internist* 52:1429-1446.
- [15] Suga Y, Kitade H, Kawagishi A, Takeda K, Haruki K, Ishizaki J, Sai Y, Kasahara K, Arai K, Miyamoto K (2011) Investigation for relation of gustatory and olfactory impairment in patients receiving cancer chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 38:2617-21.
- [16] Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT, Dietrich AM, Duncan SE, Lee YW, Lesser G (2009) Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol* 7:58-65.
- [17] Epstein JB, Barasch A (2010) Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 46:77-81.
- [18] Waldeck C, Frings S (2005) Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung: Wie wir riechen, was wir riechen. *Biologie in unserer Zeit* 35: 302-310.
- [19] Allis TJ, Leopold DA (2012) Smell and taste disorders. *Facial Plast Surg Clin North Am* 20:93-111.
- [20] Hatt H, Dee R: Das Maiglöckchen-Phänomen. Alles über das Riechen und wie es unser Leben bestimmt. 6. Auflage, Piper, München, 2011, S. 9-14.
- [21] Steinbach S, Staudenmaier, Hummel, T (2008) Riechverlust im Alter: Eine häufige, wenig beachtete Störung mit bedeutenden Auswirkungen. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 5:394-402.
- [22] Trepel M: Neuroanatomie. Elsevier/Urban-Fischer, München, 2008, S. 230-33.
- [23] Lüllmann-Rauch R: Taschenlehrbuch Histologie- Geruchs und Geschmacksorgane. Thieme, Stuttgart, 2006, S. 550-552.
- [24] Silverthorn Dee U: Physiologie- Chemorezeption: Geruch und Geschmack. Pearson Studium, München, 2009, S. 496-500.
- [25] Knipping S, Riederer A, Berghaus A (2004) Nervale Regulation der respiratorischen Nasenschleimhaut. *HNO* 52:471–489.
- [26] Hummel T, Welge-Lüssen A: Riech- und Schmeckstörungen - Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Thieme Verlag, Stuttgart, 2008. S. 8-12.
- [27] Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004) Riechstörungen. *HNO* 52:112-120.
- [28] Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T (2002) Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:635-41.

## Referenzen

---

- [29] Mott AE, Leopold DA (1991) Disorders in taste and smell. *Med Clin North Am* 5:1321-53.
- [30] Hummel T, Hüttenbrink KB (2005) Sinunasal bedingte Riechstörungen- Ursachen, Folgen, Epidemiologie und Therapie. *HNO* 53:26-32.
- [31] Hendriks AP (1988) Olfactory dysfunction. *Rhinology* 26:229-251.
- [32] Waldfahrer F: Riechstörungen unter medicolegalen Gesichtspunkten. In: Stoll W (Hrsg). *Klinik der menschlichen Sinne*, SpringerWienNewYork, Wien, 2008, S. 43-50.
- [33] Wong KK, Muller ML, Kuwabara H, Studenski SA, Bohnen NI (2010) Olfactory loss and nigrostriatal dopaminergic denervation in the elderly. *Neurosci Lett* 484:163-167.
- [34] Steinbach S, Hummel T (2009) Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 27:1899-1905.
- [35] Doty RL, Bromley SM (2004) Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 37:1229-1254.
- [36] Hüttenbrink KB: Klinik von Riech- und Schmeckstörungen. In: Stoll W (Hrsg) *Klinik der menschlichen Sinne*, SpringerWienNewYork, Wien, 2008, S. 33-42.
- [37] Hummel T, Welge-Lüssen A: Riech- und Schmeckstörungen - Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Thieme, Stuttgart, 2008, S. 88-100.
- [38] Schrappe M, Creutzig U (2008) Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/014
- [39] Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitze F, Schulte E, Spaniel-Borowski K, Wolff W, Wurzinger L, Zilch H: Anatomie- Duale Reihe. Thieme, Stuttgart, 2007, S. 1011-15.
- [40] Hatt H: Geschmack. In: Schmidt (Hrsg) *Neuro- und Sinnesphysiologie*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1998, S. 346.
- [41] Hick C, Hick A: Intensivkurs Physiologie. Bd. 5, Elsevier Urban&Fischer, Köln, 2006, S. 359-363.
- [42] Landis BN, Just T (2002) Schmeckstörungen. *HNO* 58:650-655.
- [43] Fark T, Hummel C, Hähner A, Nin T, Hummel T (2013) Characteristics of taste disorders. *EAOtorhinolaryngol* 270:1855-1860.
- [44] Zenner HP: *Praktische Therapie von HNO-Krankheiten*. 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart, 2008, S. 281-99.
- [45] Reiß M: *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Springer, Heidelberg, 2009, S. 468-469.

- [46] Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Lacroix JS, Leopold DA, Hummel T (2004) Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *EA Otorhinolaryngol* 261:411-415.
- [47] Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T (2007) A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *EA Otorhinolaryngol* 264:139-144.
- [48] Tomita H (1981) Statistische Analyse von 500 Geschmacksgestörten. *O R Laryngology* 231: 530-532.
- [49] Lyckholm L, Hedding SP, Parker G, Coyne PJ, Ramakrishnan V, Smith TJ, Henkin RI (2012) A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders. *JPPC Pharmacoter* 26:111-114.
- [50] Doty RL, Shah M, Bromley SM (2008) Drug-induced taste disorders. *Drug Saf* 31:199-215.
- [51] Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM (2006) Toxic effects on gustatory function. *Adv Otorhinolaryngol* 63:265-277.
- [52] Tuccori M, Lapi F, Testi A, Ruggiero E, Moretti U, Vannacci A, Bonaiuti R, Antonoli L, Fornai M, Giustarini G, Scollo C, Corona T, Ferrazin F, Sottosanti L, Blandizzi C (2011) Drug-induced taste and smell alterations: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Saf* 34: 849-859.
- [53] Margulies A, Bigler-Perrotin, Cavali YW, Bachmann-Mettler I (2007) Orale Mukositis bei Patienten unter Tumortherapie. *Der Onkologe* 13:350-355.
- [54] Sakashita S, Takayama K, Nishioka K, Katoh T (2004) Taste disorders in healthy "carriers" and "non-carriers" of *Candida albicans* and in patients with candidosis of the tongue. *J Dermatol* 31:890-897.
- [55] Virchow R (1845) Zur Geschichte der Leukämie. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* 7:174-176.
- [56] Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J (2010) Krebs in Deutschland. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut Berlin S. 12,104-18.
- [57] Kaatsch P, Spix J: German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2011 (1980-2010), Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2012, pp. 77-79.

## Referenzen

---

- [58] Hoelzer D, Gökbuget N (2006) Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. *Der Onkologe* 12:983-1002.
- [59] Längler A, Herold R, Kaatsch P, Souchon R, Tautz C (2005) Allgemeine Grundlagen der pädiatrische Onkologie. *Klinikerarzt* 34:159-164.
- [60] Hoelzer D, Arnold R, Bartram CR, Böhme A, Freund M, Ganser A, Kneba M, Lipp T, Ludwig WD, Rieder H, Thiel E, Messerer D, Weiss A, Gökbuget (2002) Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen Diagnostik, Risikogruppen und Therapie. *Der Internist* 43:1212-1227.
- [61] Freund M, Hoelzer D: Akute lymphatische Leukämie (ALL). In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K. *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie*. 4. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, 2006, S. 2646-90.
- [62] Hoelzer D, Schrappe M, Gökbuget N: Akute lymphatische Leukämie bei Erwachsenen und Kindern. In: Hiddemann W, Bartram C (Hrsg) *Die Onkologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2010, S. 1672-1702.
- [63] Henze G: Leukämien. In: Gutjahr P (Hrsg) *Krebs bei Kindern und Jugendlichen*. Deutscher Ärzte Verlag, Köln, 2004, S.293-327.
- [64] Löwenberg B, Downing JR, Burnett A (1999) Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 341:1051-1062.
- [65] Kuriyama K (2009) Classification of myeloid leukemias. *Nihon Rinsho* 67 :1853-62.
- [66] Buske C, Spiekermann K, Braess J, Hiddemann W: Akute myeloische Leukämie, In: Hiddemann W, Bartram C (Hrsg) *Die Onkologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2010, S.1636-1671.
- [67] Varadarajan R, Licht AS, Hyland AJ, Ford LA, Sait SN, Block AW, Barcos M, Baer MR, Wang ES, Wetzler M(2012) Smoking adversely affects survival in acute myeloid leukemia patients. *Int J Cancer* 130:1451-1458.
- [68] Creutzig U, Dworzak M, Reinhardt D (2013) AWMF Leitlinie 025-031 Akute myeloische Leukämie. AWMF online portal, abgerufen am 10.02.2014: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-031I\\_S1\\_Akute\\_myeloische\\_Leuk%C3%A4mie\\_im\\_Kindesalter\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-031I_S1_Akute_myeloische_Leuk%C3%A4mie_im_Kindesalter_2013-02.pdf)
- [69] Creutzig U, Bielack S, Henze G, Jürgens H, Herold R (2002) Bedeutung der Therapie-Optimierungs-Studien für die erfolgreiche Behandlung krebskranker Kinder. *Medizin und Wissenschaft* 3:7-12.

## Referenzen

---

- [70] Begemann M: Praktische Hämatologie. Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, S. 218-229.
- [71] Creutzig U: Akute myeloische Leukämie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg) Kompendium der internistischen Onkologie. Springer, Heidelberg, 2006, S. 6380-6390.
- [72] Schlenk RF, Döhner H, Döhner K (2013) Akute myeloische Leukämie. *Der Internist* 54:171-178.
- [73] Niemeier C, Rössler J: Krebserkrankungen. In: Koletzko B (Hrsg) Kinder- und Jugendmedizin. Springer, Heidelberg, 2007, S. 295-325.
- [74] Illiger HJ, Achenbach W (2001) Chemotherapie. *Der Onkologe* 7:574-579.
- [75] Culman J: Zytostatika. In: Herdegen T (Hrsg) Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2010, S. 307-322.
- [76] Retz M, Gschwend J: Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie 2. Auflage, Springer Medizin, Heidelberg, 2010, S. 29-38.
- [77] Schloßberger A, Ditsch N, Kahlert S, Untch M (2005) Chemotherapie. *Der Onkologe* 11:785-792.
- [78] Banerjee J, Pääkkö E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, Lanning M, Harila-Saari A (2009) Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol* 11:543-549.
- [79] Hensley ML, Peterson B, Silver RT, Larson RA, Schiffer CA, Szatrowski TP (2000) Risk factors for severe neuropsychiatric toxicity in patients receiving interferon alfa-2b and low-dose cytarabine for chronic myelogenous leukemia: analysis of Cancer and Leukemia Group B 9013. *Clin Oncol* 18:1301-8.
- [80] Quasthoff S, Hartung HP (2002) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J-Neurol* 249:9-17.
- [81] Malik B, Stillman M (2008) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Pain and Headache Reports* 12:165-174.
- [82] Resar LM, Phillips PC, Kastan MB, Leventhal BG, Bowman PW, Civin CI (1993) Acute neurotoxicity after intrathecal cytosine arabinoside in two adolescents with acute lymphoblastic leukemia of B-cell type. *Cancer* 71:117-23.
- [83] Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W (2002) CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol* 38:320-8.

## Referenzen

---

- [84] Branzan AL, Landthaler M, Szeimies RM (2005) Hautveränderungen unter Chemotherapie. *Der Hautarzt* 56:591-603.
- [85] Müller A, Landis BN, Platzbecker U, Holthoff V, Frasnelli J, Hummel T (2006) Severe chemotherapy-induced parosmia. *Am J Rhinol* 20: 485-6.
- [86] Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE (2008) Self-reported taste and smell changes during cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 16:275-83.
- [87] Just T, Pau HW, Bombor I, Guthoff RF, Fietkau R, Hummel T (2005) Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. *Laryngoscope* 115: 2178-82.
- [88] DyWys WD, Walters K (1975) Abnormalities of taste sensation in cancer patients. *Cancer* 36:1888-96.
- [89] Ritter J, Ullman J (2008) Impfungen bei onkologischen Patienten. *best practice onkologie* 5:50-58.
- [90] Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE (2009) Taste and smell changes in patients receiving cancer chemotherapy: distress, impact on daily life, and self-care strategies. *Cancer Nurs* 32:45-54.
- [91] Scheer P, Eichberger M, Tappauf M, Trabi T, Dunitz-Scheer M (2007) Erlernen von Geschmack und Geruch. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 155: 287-288.
- [92] Gitt W: *Faszination Mensch*. 2.Auflage, CLV, Bielefeld, 2003, S. 30-33.
- [93] Bauer-Auch C, Schumacher C (2011) Die Chemotherapie positiv unterstützen. *Heilberufe* 63:31-33.
- [94] Frasnelli J, Hummel T (2005) Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262: 231-5.
- [95] Leopold D (2002) Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses* 27: 611-5.
- [96] Declaration of Helsinki (2008) Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 59th WMA General Assembly, Seoul
- [97] Hummel T, Stuck BA (2010) Therapie von Riechstörungen. *HNO* 58:656-660.
- [98] Halyard MY (2009) Taste and smell alterations in cancer patiente-- real problems with few solutions. *J Support Oncol* 7: 68-9.

## Referenzen

---

- [99] Bernhardson BM, Tishelmann C (2009) Olfactory changes among patients receiving chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 13: 9-15.
- [100] Hummel T, Hähner A, Witt N, Landis BN (2007) Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO* 55:827-838.
- [101] Burghart Medizintechnik. Bedienungsanleitung Sniffin' Sticks. Wedel, Firma Burghart Messtechnik GmbH, 2014, S. 2-8.
- [102] Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007) Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264: 237-43.
- [103] Fikentscher R, Kleinschmidt EG, Roseburg B, Werner U (1980) Empfehlungen zur Untersuchung des Riech- und Schmeckvermögens. *HNO-Praxis* 5:62-67.
- [104] Gamper EM, Zabernigg A, Wintner LM, Giesinger JM, Oberguggenberger A, Kemmler G, Sperner-Unterweger B, Holzner B (2012) Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients- A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 44: 880-95.
- [105] Ovesen L, Sorensen M, Hannibal J, Allingstrup L (1991) Electrical taste detection thresholds and chemical smell detection thresholds in patients with cancer. *Cancer* 68:2260-5.
- [106] Yakirevitch A, Talmi Y, Baram Y, Weitzen R, Pfeffer MR (2005) Effects of Cisplatin on olfactory function in cancer patients. *Br J Cancer* 92:1611-1613.
- [107] Einarsson EJ, Petersen H, Wiebe T, Fransson PA, Grenner J, Magnusson M, Moëll C (2010) Long term hearing degeneration after platinum-based chemotherapy in childhood. *Int J Audiol* 49:765-771.
- [108] McLahghlin L (2013) Taste dysfunction in head and neck cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 40:4-13.
- [109] Steinbach S, Hundt W, Zahnert T, Berktold S, Böhner C, Gottschalk N, Hamann M, Kriner M, Heinrich P, Schmalfeldt B, Harbeck N (2010) Gustatory and olfactory function in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 18: 707-13.
- [110] Mattsson T, Arvidson K, Heimdahl A, Ljungman P, Dahllof G, Ringdén O (1992) Alterations in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantation. *J Oral Pathol Med* 21:33-37.
- [111] Barale K, Aker SN, Martinsen CS (1982) Primary taste thresholds in children with leukemia undergoing marrow transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 6:287-90.

## Referenzen

---

- [112] Boesveldt S, Lindau ST, McClintock MK, Hummel T, Lundstrom JN (2011) Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: a national probability study. *Rhinology* 49:324-30.
- [113] Landis BN, Konnerth CT, Hummel, T (2004) A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114:1764-9.
- [114] Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L (1984) Smell identification ability: changes with age. *Science* 226:1441-1443.
- [115] Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288:2307-12.
- [116] Pfetzing U: Vortstellung eines neuen Riechkurztest, Dresden, Dissertation, 2008.
- [117] Mackay-Sim A, Johnston AN, Owen C, Burne TH (2006) Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia. *Chem Senses* 31:763-71.
- [118] Wolfensberger M, Schnieper I (1999) Sniffin' Sticks®: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag. *HNO* 47:629-636.
- [119] Hummel T, Heckmann JG: Lippen, Mundhöhle und Pharynx-Schmeckstörungen. In: Reiß M (Hrsg) *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Springer, Heidelberg, 2009, S. 468-469.
- [120] Cohen J, Laing DG, Wilkes FJ (2012) Taste and smell function in pediatric blood and marrow transplant patients. *Supportive Care in Cancer* 20: 3019-3023.
- [121] Hähner A, Welge-Lüssen A (2010) Riechstörungen bei neurodegenerativen Erkrankungen. *HNO* 58: 644-649.
- [122] Renner B (2010), Bestimmung der Gesamtriechleistung im Sniffin' Sticks Test (SDI), Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheits/umweltmedizin/mcs/info/09-Renner.pdf>. abgerufen am 18.02.2013.
- [123] Bojanowski V: Riechvermögen bei Patienten mit Hyposmie im Vergleich zu gesunden Probanden-eine fMRT-Studie. Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Dissertation, 2010.
- [124] Damm M, Lüers JC, Beyer S, Vent J, Hüttenbrink KB (2009) Riechen Blinde wirklich besser? <http://www.springermedizin.at/fachbereiche-a-z/a-h/hno/?full=12097> abgerufen am 19.02.2013, Wiener Medizinische Wochenschrift, Skriptum 9 / 2009.

## Referenzen

---

- [125] Dahlslett SB: Evaluierung des Riech- und Schmeckvermögens bei Patienten mit Multipler Sklerose. Charité – Berlin, Dissertation, 2012.
- [126] Meyerhofer W (2007) Neues aus der Geschmacksforschung- Keine Bittergeschmackszelle gleicht der anderen. Ernährung 1:470–473.
- [127] Landis BN, Welge-Luessen A, Brämerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, Hummel T (2009) “Taste Strips” – A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. J Neurology 256: 242-248.
- [128] Fark T: Entwicklung eines Schmecktest für Schulkinder im Alter zwischen fünf und sieben Jahren. Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Dissertation, 2012.
- [129] Singer MV, Schneider A, Teyssen S: Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen - Diagnostik - Therapie, 2. Auflage, Springer, Heidelberg, 2005, S. 430-433.
- [130] Johansson S, Steineck G, Hursti T, Fredrikson M, Fürst CJ, Peterson C (1992) Aspects of patient care. Interviews with relapse-free testicular cancer patients in Stockholm. Cancer Nurs 15:54-60.
- [131] Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore P (2002) Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. BM Transplant 30:785-92.
- [132] Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, Shott S, Abbas K, Glynn-Tucker E, Potter C, Blendowski C (1999) Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. Oncol Nurs Forum 26:697-706.
- [133] Neuland C, Bitter T, Marschner H, Gudziol H, Guntinas-Lichius O (2011) Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. Laryngoscope 121:867-72.
- [134] Smeets AM, Veldhuizen MG, Galle S, Gouweloos J, de Haan AM, Vernooij J, Visscher F, Kroeze JH (2009) Sense of smell disorder and health-related quality of life. Rehabil Psychol 54:404-412.

## 8 Thesen

- 1 Basierend auf der untersuchten Stichprobe von 30 Leukämiepatienten im Vergleich zu 30 Probanden einer Kontrollgruppe zeigt die Chemotherapie der Leukämien keine anhaltenden Verminderungen der Riech- und Schmecksensorik posttherapeutisch.
- 2 Innerhalb der Leukämiepatienten bestehen keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede im Riech- und Schmeckvermögen.
- 3 Innerhalb der Leukämiepatienten bestehen zum Untersuchungszeitpunkt keine signifikanten, altersspezifischen Unterschiede im Riech- und Schmeckvermögen.
- 4 Das Alter der Leukämiepatienten zum Chemotherapiebeginn zeigt im Vergleich keine signifikanten Unterschiede im Riech- und Schmecktest.
- 5 Die Faktoren Allergie und Pathologien im Mund- Nasenraum zeigen im Vergleich keine signifikanten Auswirkungen auf das Riech- und Schmeckvermögen der Leukämiepatienten.
- 6 Die Leukämietherapie im Kindes- und Jugendalter hinterlässt nach den durchschnittlichen Ergebnissen dieser Untersuchung „psychische Narben“ und hat somit subjektiv Auswirkungen auf die Lebensqualität.
- 7 Gelegentlicher bis regelmäßiger Alkoholkonsum Jahre nach der Therapie hat nach den Ergebnissen der in dieser Studie untersuchten Stichprobe, Auswirkungen auf die regionale Erkennungsschwelle der Geschmacksempfindung für die Qualität „sauer“.
- 8 In beiden Untersuchungsgruppen bestehen keine signifikanten Beziehungen zwischen Gesamt SDI-Score und den Gesamtfehlern beim Erkennen der Schmecklösungen.

## **Tabellarischer Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

---

Name : Rosenheim  
Vorname: Martin  
Anschrift: Korbethaer Str. 18a in 06686 Lützen OT Bothfeld  
Geburtsdatum: 20.05.1987  
Geburtsort: Weißenfels  
Familienstand ledig  
Staatsangehörigkeit: Deutsch

### **Schulische Ausbildung**

---

1993 - 1997 Grundschule Lützen  
1997 - 1999 Sekundarschule Lützen  
1999 - 2006 Agricolagymnasium Hohenmölsen / Abschluss : Abitur 2006

### **Grundwehrdienst**

---

2006 – 2007 Sanitätssoldat im Sanitätsregiment 32/ Weißenfels sowie im Bundeswehrkrankenhaus Amberg

### **Studium**

---

2007-2012 Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU)  
2012 Approbation als Zahnarzt

### **Berufsausübung**

---

ab April 2013 Tätigkeit als Assistenz Zahnarzt in freier Zahnarztpraxis

Halle (Saale), den .....

.....

Martin Rosenheim

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich diese Dissertation selbstständig und ohne Hilfe Dritter verfasst sowie keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, alle Ausführungen, die anderen Schriften wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, kenntlich gemacht sind und die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Fassung noch nicht Bestandteil einer Studien- oder Prüfungsleistung war.

Darüber hinaus versichere ich, keine früheren Promotionsversuche unternommen zu haben.

Halle (Saale), den .....

.....

Martin Rosenheim

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken die zur Umsetzung und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof Dr. med. habil. S. Plontke (Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde) für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Beratung während der Arbeit.

Frau Dr. med. S. Burkert (Universitätsklinik und Poliklinik für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie der MLU Halle-Wittenberg) für die jederzeit freundliche und schnelle Unterstützung, die Motivation und die hervorragende Betreuung.

Frau OÄ Dr. med. T. Reiß (Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Halle) für die Betreuung der onkologischen Patienten.

Frau C. Freye und ihren Mitarbeiterinnen (Audiometrie/ Universitätsklinik und Poliklinik für Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie der MLU Halle-Wittenberg) für die Ermöglichung der komplikationslosen Riech- und Schmecktestdurchführung.

Herrn Prof. em. Dr. med. H. Gudziol (Universitätsklinik für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde Jena) für die vielen Anmerkungen, Tipps und Vorschläge die mir beim Schreiben sehr geholfen haben.

Martin Twieg der mir in den Jahren des Studiums zum besten und unersetzbaren Freund geworden ist und mich immer wieder ermutigt hat weiter zu machen um diese Arbeit fertig zu stellen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Familie und meiner Freundin Sandra die mir in dieser langen und zeitweise sehr schwierigen Zeit bis zum heutigen Tage immer den nötigen Rückhalt und Zuspruch gegeben haben.